

University of Groningen

Hypoxemie, erythropoese en hemolyse

Rouing, Petrus Johannes Eusebius

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1960

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Rouing, P. J. E. (1960). *Hypoxemie, erythropoese en hemolyse*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

HYPOXEMIE, ERYTHROPOESE EN HEMOLYSE

**EEN ONDERZOEK NAAR DE OORZAKEN VAN HET ONTBREKEN VAN ERYTHROCYTOSE
BIJ PATIENTEN MET HYPOXEMIE BIJ DIFFUUS LONGEMPHYSEEM**

P. J. E. ROUING

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

HYPOXEMIE, ERYTHROPOESE EN HEMOLYSE

EEN ONDERZOEK NAAR DE OORZAKEN VAN HET ONTBREKEN VAN ERYTHROCYTOSE
BIJ PATIENTEN MET HYPOXEMIE BIJ DIFFUUS LONGEMPHYSEEM

A STUDY OF THE CAUSES OF THE LACK OF ERYTHROCYTOSIS IN PATIENTS WITH
HYPOXEMIA ASSOCIATED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY EMPHYSEMA

(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE GRONINGEN OP GEZAG VAN DE
RECTOR MAGNIFICUS DR P. J. BOUMAN, HOOGLE-
RAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG
7 JULI 1960, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR PRECIES

DOOR

PETRUS JOHANNES EUSEBIUS ROUING
GEBOREN TE ENSCHEDE

DRUK: V.R.B. KLEINE DER A 3 - 4 - GRONINGEN

PROMOTOR: PROF. DR N. G. M. ORIE

STELLINGEN.

1. Bij patienten met hypoxemie bij diffuus longemhyseem wordt slechts bij uitzondering erythrocytose gevonden. Gebleken is dat de chronische bronchusinfectie, welke vrijwel steeds bij deze patienten voorkomt, hiervoor een belangrijke oorzakelijke factor is.
2. Bij chronische bacteriële infecties van het conditionele type kan anemie optreden t.g.v. deze infecties, zonder dat het "klassieke" patroon van afwijkingen van infectie-anemie wordt gevonden.
3. Het syndroom van alveolaire hypoventilatie, zoals dit door Fishman is gedefinieerd, komt bij adipositas en kyphoscoliose waarschijnlijk slechts bij hoge uitzondering voor.
4. Bij het onderzoek naar het verband tussen roken en bronchuscarcinoom moet ook aandacht worden besteed aan de betekenis van de chronische eosinophile bronchitis.
N. T. v. G. 104:710, 1960.
5. Ook bij lijders aan primaire of secundaire insufficiëntie van de bijnierschors is toediening van influenzavaccin geïndiceerd.
Lancet I, 1121, 1959.
6. Het verdient overweging om bij de behandeling van ernstige tuberculose de I. N. H. dosering te regelen naar de snelheid waarmee dit medicament in het lichaam van de patient wordt afgebroken.
7. De lichaampjes van Lewy zijn een specifiek verschijnsel voor idiopathische paralysis agitans.
N. T. v. G. 104:809, 1960.
8. Bij chirurgische behandeling van otosclerose patienten dient aan de stapes mobilisatie met z.g. interpositie de voorkeur te worden gegeven.
9. Acantholyse is niet specifiek voor pemphigus vulgaris.
10. In het algemeen is het aan te bevelen patienten van 50 jaar of ouder met fracturen van bekken of onderste ledematen prophylactisch te behandelen met anticoagulantia.
Lancet II, 891, 1959.
11. Er zijn argumenten aan te voeren dat Wolfgang Amadeus Mozart heeft geleden aan de ziekte van Basedow.



Dit proefschrift werd bewerkt op de afdeling Longziekten (hoofd: Prof. Dr. N. G. M. Orie) in samenwerking met de afdeling Hematologie (hoofd: Dr. H. O. Nieweg), beide onderafdelingen van de Kliniek voor Inwendige Geneeskunde (wrn. hoofd: Prof. Dr. A. Arends) en in samenwerking met het Centraal Isotopen Laboratorium (hoofd: Prof. Dr. J. H. Gaarenstroom) onder leiding van Dr. M. G. Woldring.

De bewerking van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door de financiële steun ontvangen van de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose.

Tevens werd gebruik gemaakt van ervaringen verkregen met steun van de gezondheidsorganisatie T. N. O.

INHOUD

	pag. 7
Inleiding.	
Hoofdstuk I. Erythropoese en hemolyse bij hypoxemie (litteratuuroverzicht)	11
1. bij bergbewoners;	11
2. bij het syndroom van alveolaire hypoventilatie;	18
3. bij het arterioveneus aneurysma van de long;	25
4. bij aangeboren hartafwijkingen;	30
5. bij diffuus longemphyseem.	36
6. De erythropoese stimulerende factoren	45
7. Samenvatting van hoofdstuk I.	48
Hoofdstuk II. De mogelijke oorzaken van het ontbreken van erythrocytose bij patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem.	51
1. Tekort durende of wisselende hypoxemie.	51
2. Verhoging van het hartminuutvolume.	52
3. Veranderingen in de hemoglobinestructuur en/of zuurstofcapaciteit.	52
4. Hypercapnie.	53
5. IJzerdeficiëntie door:	
a. deficiënte voeding;	53
b. resorptiestoornissen;	54
c. chronisch (occult) bloedverlies.	55
6. Medicamenteuze therapie.	57
7. Infectieanemie.	57
8. Veranderingen in de functies van het endocrine systeem.	60
9. Stoornissen in de humorale regeling van de erythropoese.	61
10. Samenvatting van Hoofdstuk II.	66
Eigen onderzoek.	
Hoofdstuk III. Gebezigde onderzoekmethoden.	72
1. Inleiding.	72
2. Algemeen.	73
3. Onderzoekmethoden voor het normale hematologische onderzoek;	77
4. Onderzoekmethoden voor de aanmaak en afbraak van de rode bloedlichaampjes.	79
5. Onderzoekmethoden gebezigd bij het opsporen van factoren, welke erythrocytose kunnen voorkomen.	81

	pag.
Hoofdtuk IV. Resultaten van eigen onderzoek.	85
1. Inleiding.	85
2. Erythropoese en hemolyse bij hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan longemphy- seem (groep A).	85
a. typering van de onderzochte patienten;	85
b. hematologische gegevens;	89
c. erythropoese en hemolyse.	89
3. Erythropoese en hemolyse bij hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).	92
a. typering van de onderzochte patienten;	92
b. hematologische gegevens;	100
c. erythropoese en hemolyse;	104
d. het voorkomen van factoren welke mogelijk voor het ontbreken van ery- throcytose verantwoordelijk zijn.	107
4. Erythropoese en hemolyse bij chronische bronchusinfecties, zonder hypoxemie (groep C)	120
a. typering van de onderzochte patienten;	120
b. hematologische gegevens;	125
c. erythropoese en hemolyse.	128
5. Samenvatting van hoofdstuk IV.	130
Hoofdstuk V. Conclusies.	135
Hoofdstuk VI. Samenvatting.	145
Hoofdstuk VII. Summary.	154
Geraadpleegde litteratuur	163

INLEIDING.

Het optreden van erythrocytose^{*)} bij langdurige hypoxemie is een algemeen waargenomen verschijnsel. Het is echter gebleken dat, wanneer hypoxemie voorkomt bij patienten met een gestoorde longfunctie t.g.v. diffuus longemphyseem, erythrocytose slechts zelden optreedt. Wanneer dit wel het geval is zijn het meestal patienten in de acute phase van een rechtsdecompensatie, of patienten bij wie naast het emphyseem andere longafwijkingen gevonden worden, zoals silicose, tuberculose of Morbus Besnier Boeck. (Baldwin e.a. 1949, Barach e.a. 1956, Bayliss 1952, Ebert 1959, Ferrer e.a. 1959, Hammarsten e.a. 1958, Hurtado e.a. 1945, Kaltreider e.a. 1934, Lemon 1929, Lenègre e.a. 1950, Marshall e.a. 1952, Schlomka e.a. 1958, Simpson 1957, Sluiter 1955, Wilson e.a. 1951, Gelpi e.a. 1959, Stuart Harris e.a. 1957, Mounsey 1952). Daarentegen menen Harvey e.a. (1951 en 1953), Taquini e.a. (1947 en 1948), Taquini (1952) en Von Hochrein (1952) dat erythrocytose bij deze patienten wel regelmatig gevonden wordt.

Omdat ook Sluiter (1955) in onze kliniek bij de door hem beschreven patienten met hypoxemie bij emphyseem geen erythrocytose vond, meenden we dat een nader onderzoek naar dit verschijnsel op zijn plaats was.

Immers, het optreden van erythrocytose kan gezien worden als een middel van het organisme om de zuurstofcapaciteit van het bloed te vergroten en daardoor te trachten de weefsels toch van voldoende zuurstof te voorzien. Naast pogingen de longfuncties van de emphyseepatienten te verbeteren en zo de hypoxemie weg te nemen, kan het ook zin hebben de oorzaken na te gaan, die de aanpassing van de zuurstofcapaciteit van het bloed tegengaan. Wanneer deze oorzaken bekend zijn en weggenomen kunnen worden zou de zuurstofcapaciteit zich kunnen aanpassen, waardoor de weefselhypoxie ook zou verminderen of verdwijnen.

Meerdere auteurs suggereren bepaalde oorzaken voor het ontbreken van de erythrocytose bij patienten met hypoxemie bij longemphyseem.

Tot voor kort waren het alleen Wilson e.a. (1951) die een gericht onderzoek verrichtten. Eerst tijdens de bewerking van dit proefschrift verscheen een publicatie (Hammarsten e.a. (1958) en twee voorlopige mededelingen (Gelpi e.a. 1959 en

^{*)} In navolging van Wintrobe (1956) geven we de voorkeur aan dit woord naar analogie van de leucocytose bij de witte bloedcellen. Is de vermeerdering van de rode bloedcellen niet een gevolg van hypoxie, maar van een overmatige productie door onbekende oorzaken, dan moet het woord erythremie gebruikt worden naar analogie van dit verschijnsel bij de witte bloedcellen, de leucemie.

Tura e.a. 1960) waarin een onderzoek, zoals door ons verricht, wordt vermeld.

De arteriële zuurstofonderverzadiging, of hypoxemie, kan de oorzaak zijn van hypoxie, dit is een toestand, waarbij de weefsels een lagere hoeveelheid zuurstof toegevoerd krijgen dan normaal. De oorzaken van hypoxie kan men volgens het Handbook of Respiration als volgt indelen in vier grote groepen:

- I. "Anoxic": een onvoldoende oxygenatie van het door de long stromende bloed (lage pO_2 in de venae pulmonales).
- II. "Hemic": een te kort aan zuurstof transporterend vermogen van het bloed.
- III. "Circulatory": afwijkingen in de distributie van normaal geoxygeneerd bloed.
- IV. "Histotoxic": een afwijkende toestand in de cel, gekenmerkt door belemmerde zuurstofutilisatie.

De door ons onderzochte patienten met hypoxie behoren tot de eerste groep, die men weer naar oorzakelijke factoren als volgt kan indelen:

- a. partieel verminderde zuurstofconcentratie in de inademiningslucht;
- b. verlaagde atmosferische druk, b.v. hooggebergte;
- c. onvoldoende longventilatie, b.v. door onvoldoende functie van het ademhalingscentrum, stoornissen in het ademmechanisme of door onvoldoende longfunctie t.g.v. anatomische of functionele veranderingen in het longweefsel;
- d. alveo-capillaire obstructie, b.v. fibrose;
- e. arterio-veneuze shunts in de long b.v. arterioveneus aneurysma;

De door ons onderzochte patienten behoren tot groep c, maar een deel eveneens tot groep d.

In ons litteratuuronderzoek over chronische hypoxemie en de reactie hierop van de erythropoese en hemolyse hebben we ons beperkt tot het verzamelen van gegevens over:

- 1) gezonde mensen, verblijvend in een verlaagde atmosferische druk, dus berg- en hoogvlaktebewoners;
- 2) patienten met hypoventilatie door andere oorzaken dan longafwijkingen;
- 3) patienten met arterioveneuze aneurysmata in de longen met hypoxemie;
- 4) patienten met aangeboren hartafwijkingen met hypoxemie;
- 5) patienten met longemphyseem hypoxemie, evenwel zonder een gedecompenseerd cor pulmonale.

De bevindingen over het litteratuuronderzoek worden in het eerste hoofdstuk beschreven.

In het tweede hoofdstuk worden de mogelijke oorzaken van het ontbreken van erythrocytose bij patienten met emphyseem

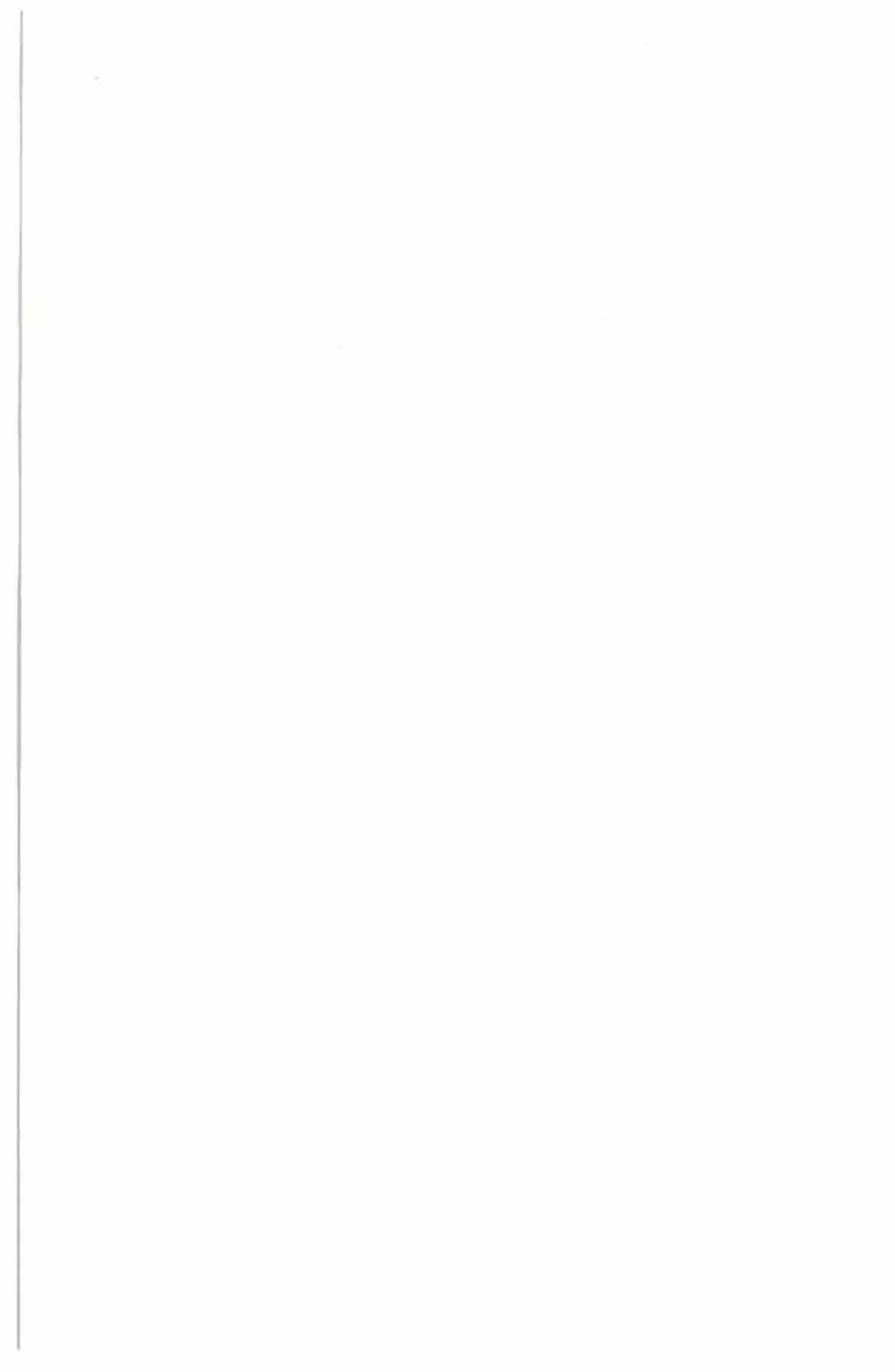
met hypoxemie vermeld en besproken zoals deze in de literatuur worden aangegeven.

De door ons gebruikte methoden van onderzoek worden in hoofdstuk drie beschreven.

In hoofdstuk vier worden de gegevens vermeld, verkregen bij een onderzoek van drie groepenpatienten, te weten: enkele patienten met arteriële zuurstofonderverzadiging t.g.v. andere oorzaken dan longemphyseem, een aantal patienten met hypoxemie bij longemphyseem en een aantal patienten met chronische bacteriële bronchitis en bronchiëctasiën, soms met emphyseem, echter zonder arteriële zuurstofonderverzadiging.

In hoofdstuk V worden de gegevens van deze drie groepen patienten vergeleken met de gegevens verkregen van een aantal gezonde personen, waaruit enkele conclusies kunnen worden getrokken.

Tenslotte in hoofdstuk zes een samenvatting van ons onderzoek, wat in hoofdstuk zeven in het Engels nog eens wordt herhaald.



Auteurs	Hoogte in meters	Atmosph. druk mm Hg	Arteriële O ₂ -content vol. %	Arteriële O ₂ -capaciteit vol. %	Arteriële O ₂ -saturatie in %	Arteriële p CO ₂ in mm Hg	Hb g %	ery' $\times 10^6$	Hematocriet in %	M.C.V. (80-94 μ^3)	M.C.H. (27-31 $\gamma\gamma$)	M.C.H.C. (30-36%)
Fitzgerald (1911)	1550	620					15.8					
Stammers (1933)	1750	610	18.3 (17.4-20.4)	19.8 (18.7-21.9)	93.2 (92.3-94.2)		14.8					
Fitzgerald (1911)	1830	603					15.0					
Loewy (1932)	2100	585			91							
Gil (1947)	2273	575			91		17.7	5.39	51.2	95.8	?	34.6
Fitzgerald (1911)	2390	570					16.4					
Handb. of Biol. Data (1957)	2390	568	21.2 (18.5-24)	23.1 (19-27.5)	91.7 (86.5-97)	37.8 (34-42)	16.2					
Heilmeyer (1933)	2650	555					18.6	5.50				
Loewy (1932)	2900	530			89			6.47				
Fitzgerald (1911)	2900	530					16.9					
Handb. of Biol. Data (1957)	3140	517	21.8 (19-25)	24.0 (22-26)	91 (87-95)	36.4 (31-42)	17.9	5.82				
Fitzgerald (1911)	3450	505					17.5					
Monge (1929)	3730	479			84			6.90				
Hurtado (1945)	3730	479	21.9 (18.5-25)	25.0 (21.5-28.5)	87.6 (84.5-91.5)		18.8	5.70	54.1 47.8-65.4	95.2	verhoogd	normaal
Fitzgerald (1911)	4300	450					18.05					
Barcroft (1923 en 1925)	4330	448			86		18.8	7.05				
Merino (1949)	4390	445			83		19.4	6.45				
Chiodi (1950)	4515	433			81		19.4	6.46	59.5	92.4	29.9	32.7
Hurtado (1945 en 1956)	4540	431	23.0 (19.5-26.5)	28.3 (24-32.5)	81 (75.5-87)	34.7 (29-40)	20.8	6.66	59.1	95.2 (1945) 92.8 (1956)	verhoogd 31.5	normaal 33.9
Huff (1951), Lawrence (1952)	4540	431			81 (76-86)		19.3	6.70	57			
Merino (1950)	4540	431					22.6	7.88	66.7			
Reynafarje (1959)	4540	431			80		20.8					
Mosso (1932)	4560	430			82							
Handb. of Biol. Data	4860	413	23.4 (20.5-26.5)	29.0 (25-33)	81 (76-85)	33.0 (28-38)	21.8					
Talbott (1936)	5340	387			76.2		22.8	7.37		verhoogd	?	verhoogd
Handb. of Biol. Data	5340	387			76.2	29.3						

Tabel 1.
Gegevens over het bloedonderzoek bij gezonde personen wonende op verschillende hoogten boven zeeniveau (litteratuurgegevens).
Hematological data of mountaineers at various altitudes above the sea-level. (data from the literature)

HOOFDSTUK I.

ERYTHROPOESE EN HEMOLYSE BIJ HYPOXEMIE. LITTERATUUROVERZICHT.

1, § 1 Hypoxemie, erythropoese en hemolyse bij bergbewoners.

Op zeeniveau is de alveolaire zuurstofspanning ongeveer 100 mm kwik: (atmosferische druk (=760)-waterdampspanning in de long (=47)x percentage zuurstof in de lucht (0,209)- stikstofspanning in de long (=40). Naarmate de atmosferische druk lager wordt, wat het geval is wanneer men steeds hoger boven zeeniveau komt, zal dus de alveolaire zuurstofspanning afnemen, zodat het hemoglobine in de erythrocyten, dat aanvankelijk met een alveolaire zuurstofspanning van 100 mmHg tot 98 % verzadigd was, in een dergelijke omgeving een lager zuurstofverzadigingspercentage krijgt. Er ontstaat dus hypoxemie. Paul Bert was in 1878 de eerste die op deze wijze de klachten van schepelingen van, de in die tijd populaire, ballonvaarten kon verklaren. De aanpassing van het levend organisme aan deze gewijzigde omstandigheden was zijn volgende punt van onderzoek en hij toonde in 1882 aan, dat bloed van herten, schapen, lama's en varkens, die leefden op een hoogte van 3700 m boven zeeniveau, meer zuurstof kon opnemen dan het bloed van dieren, levend op zeeniveau. Hij veronderstelde dat deze aanpassing in de loop van enige generaties zou ontstaan. Müntz (1891) vond echter bij schapen het totale ijzergehalte van het bloed verhoogd na een verblijf van zes weken van deze dieren op 2300 tot 2900 m. Viault (1890-1891) tenslotte, reisde door de Andes van Peru en Bolivia en vond het aantal erythrocyten bij mens en dier in deze bergstreken sterk verhoogd, maar na een verblijf van drie weken op een hoogte van 4392 m bleek het aantal erythrocyten van hem en zijn metgezels ook gestegen te zijn tot $7\frac{1}{2}$ à 8 miljoen per mm^3 .

Na deze eerste waarnemingen komen er in de volgende decennia talrijke gegevens over de aanpassing van mens en dier aan het leven onder een lagere atmosferische druk, gegevens verkregen van leden van expeditie naar hooggebergten met een sportief of wetenschappelijk doel, van bewoners van dorpen en steden hoog boven zeeniveau gelegen, of experimenteel na een korter of langer verblijf van mens of dier in een lage drukkamer.

Daar ons onderzoek gericht is op de aanpassing van het erythropoëtische systeem aan chronische hypoxemie gaan we hier voorbij aan de periode waarin deze aanpassing wordt bereikt, ofschoon later zal blijken dat een wisselende graad van hypoxemie van belang kan zijn. Ook veranderingen buiten het erythropoëtische systeem hebben we niet vermeld.

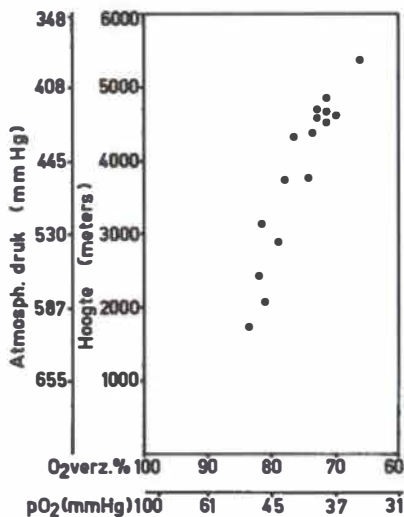


Fig. 1

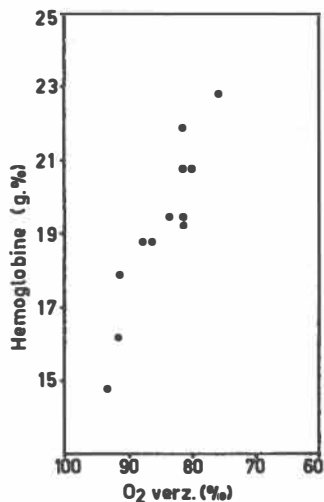


Fig. 2

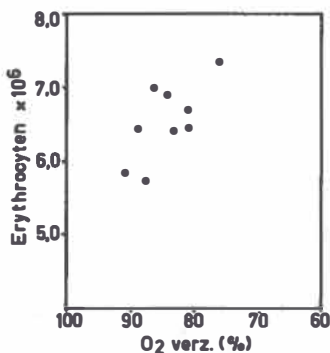


Fig. 3

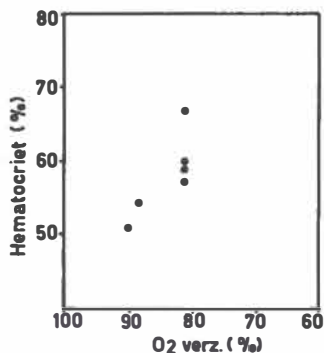


Fig. 4

Fig. 1. De arteriële zuurstofverzadiging bij bergbewoners op verschillende hoogten boven zeeniveau (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation at different altitudes above the sea-level (data from the literature).

Fig. 2. De arteriële zuurstofverzadiging en het hemoglobinegehalte bij bergbewoners op verschillende hoogten boven zeeniveau (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the hemoglobin concentration in mountaineers at different altitudes above the sea-level (data from the literature).

Fig. 3 en 4. De arteriële zuurstofverzadiging en het erythrocytenaantal en de hematocriet bij bergbewoners op verschillende hoogten boven zeeniveau (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the red cell count and the hematocrit in mountaineers at different altitudes above the sea-level (data from the literature).

Auteurs	Hoogte in m	O ₂ verz. %	Bloedvolume	Erythrocyten volume	Plasma volume
Hurtado e.a. 1945	3730	84	+ 59.7 %		- 23.1 %
" 1945	4540	81	+ 65 %		- 23.1 %
Merino 1950	4540	81	100 ml/kg l. g.	67.1 ml/kg l. gew.	32.9 ml/kg l. gew.
Huff e.a. 1951	4540	81	84 ml/kg l. g. (+18.3 %)	47 ml/kg l. g. (+65 %)	37 ml/kg l. g. (-5 %)
Lawrence e.a. 1952					
Hurtado e.a. 1956	4540	81	110.5 ml/kg l. g. (+25 %)	61.1 ml/kg l. g. (+65 %)	39.2 ml/kg l. g. (-7 %)
Reynafarje 1959	4540	80	+ 50 %		

Tabel 2.
Het bloedvolume bij bergbewoners (litteratuurgegevens)
The blood volume of mountaineers (data from the literature)

	Merino (1949)		Huff e.c. (1951)		Reynafarje e.a. (1959)	
Hoogte	4390	zeeniveau	4540	zeeniveau	4540	zeeniveau
witte serie	40.9 %	75 %			44.7 %	75 %
rode serie	55.6 %	20 %	29.9 %	23.5 %	40 %	20 %
andere cellen	3.5 %	5 %			15.3 %	5 %
m/e quotient	0.72 /1	3.75 /1			1.12 /1	3.75 /1

Tabel 3.
De $\frac{M}{E}$ ratio op zeeniveau en op verschillende hoogten (litteratuurgegevens)
The $\frac{M}{E}$ ratio at sea-level and at various altitudes (data from the literature)

Gebleken is, dat na een verblijf van enkele weken op grote hoogte boven zeeniveau de erythropoese een "steady state" heeft bereikt, en overeenkomt met de bevindingen verkregen bij bergbewoners, dus mensen die constant op deze hoogte verblijven.

In tabel 1 worden gemiddelden vermeld van waarnemingen op variërende hoogten bij groepen gezonde personen die constant op deze hoogten boven zeeniveau verbleven. In fig. 1-4 zijn de hoogten in meters, hemoglobine in gr. %, erythrocyten per mm^3 en hematocriet in % uitgezet tegenover de arteriële zuurstofverzadiging. Er blijkt een duidelijke lineaire verhouding aanwezig tussen de arteriële zuurstofverzadiging en de andere hierboven genoemde grootheden in een omgekeerd evenredige verhouding. Deze stijging van Hb, erythrocyten-aantal en hematocriet gaat gepaard met een gestegen bloedvolume. Dit is door meerdere auteurs bevestigd (tabel 2). De verhoging van het bloedvolume blijkt het gevolg te zijn van toename van het aantal circulerende rode bloedlichaampjes, terwijl het plasmavolume meestal iets lager is dan normaal.

Toch is het mogelijk dat de stijging van het aantal circulerende rode cellen t.o.v. normaal niet zo sterk is als in deze getallen van hematocriet en bloedvolume wordt aangegeven. In tabel 1 zijn ook in enkele gevallen de gemiddelde waarden vermeld van het gemiddelde erythrocytenvolume (M.C.V.) en zoals sommige schrijvers aangeven, blijken deze meestal boven normaal te liggen. Bij een gelijkblijvend aantal erythrocyten, maar met een verhoogd "Mean corpuscular volume", zal het circulerende erythrocyten-volume (en dus ook het bloedvolume) hoger zijn dan normaal. Aangezien het aantal erythrocyten bovendien nog gestegen is, wordt de "red cell mass" relatief veel groter dan normaal.

De gemiddelde hoeveelheid hemoglobine per erythrocyt (M.C.H.) is eveneens dikwijls vergroot (tabel 1), echter in dezelfde mate als het M.C.V., zodat de gemiddelde hemoglobineconcentratie per cel (M.C.H.C.) gelijk blijft.

Ook de diameter van de erythrocyt blijkt vergroot te zijn (Schauman 1898, Loewy 1937, Talbott 1936). Hurtado e.a. (1945) vonden m.b.v. de curve volgens Price Jones bij 32 personen op 4540 m hoogte in 40,8% eendoorsnede groter dan 8 micron, op zeeniveau slechts 16,3%, en 9,6% kleiner dan 7 micron terwijl op zeeniveau 24,9% kleiner was dan 7 micron.

Een onderzoek naar eventuele veranderingen in het hemoglobinemolecuul bij bergbewoners is nooit verricht. Ons is slechts een experimenteel onderzoek bekend, verricht door Hamburger (1956). M.b.v. papierelectrophorese onderzocht hij het bloed van konijnen die gedurende 2-3 weken 7 uur per dag verbleven in een onderdruktank waarin de atmosfeer kunst-

matig was veranderd en overeenkwam met een hoogte van 7000 m. Met deze methode van onderzoek kon hij geen veranderingen zien in de hemoglobinemobiliteit.

Wanneer nu is aangetoond dat een werkelijke verhoging van het bloedvolume en vooral een stijging van het totale aantal circulerende erythrocyten en evenredig hiermee een stijging van het hemoglobinegehalte per volume-eenheid, kortom, een stijging van de zuurstofcapaciteit van het bloed, een van de aanpassingsmechanismen is van het lichaam aan een verblijf in lagere atmosferische druk, komt de vraag naar voren, op welke wijze deze vergroting van het bloedvolume tot stand komt. Een onderzoek naar de aanmaak en de afbraak van de erythrocyten kan op deze vraag een antwoord geven.

De aanmaak van de rode bloedlichaampjes.

Dit kan men bestuderen aan de hand van:

1. Tellingen van het aantal reticulocyten in het perifere bloed.
2. Een macroscopisch en microscopisch onderzoek van het beenmerg.
3. Een onderzoek m.b.v. radioactief ijzer.

Hurtado e. a. (1945), Merino (1950) en Lawrence e. a. (1952) vonden op 4500 m hoogte bij bergbewoners een reticulocyten-waarde van respectievelijk 15.9, 6 en 17‰ Heilmeyer e. a. (1933) vonden op 2650 m ook deze waarden.

In absolute aantallen was er in alle gevallen een duidelijke stijging van het aantal reticulocyten t.o.v. de totale hoeveelheid reticulocyten per volume-eenheid bij personen wonende op zeeniveau, wat dus wijst op een verhoogde aanmaak van rode bloedlichaampjes.

Uit dierproeven was het Miescher (1893) en Zuntz e. a. (1906) reeds geblekendat na een langdurig verblijf op grote hoogte de beenderen meer rood beenmerg bevatten. De microscopische beoordeling van het beenmergpreparaat van bergbewoners is door Merino e. a. (1949) beschreven. Zij vonden een lager aantal rijpere witte cellen, terwijl het aantal jonge granulocyten normaal was. Het aantal jeugdvormen van de rode cellen was sterk toegenomen, vooral veroorzaakt door een sterke stijging van het aantal normoblasten. Hierdoor was ook de verhouding witte-rode reeks, de z.g. M/E ratio, veranderd. Huff e. a. (1951) en Reynafarje e. a. (1959) vonden dit ook (tabel 3). Terwijl de normale M.E. ratio 3 tot 4 : 1 is (Wintrobe), wordt op grote hoogte deze verhouding 0,72 tot 1,12 : 1 en aangezien er geen teruggang is van de leucopoese wijst dit dus op een toegenomen erythropoese.

Het is de laatste jaren mogelijk geblekende erythropoese te

bestuderen aan de hand van intraveneus ingespoten radioactief ijzer. Een korte bespreking van deze methodiek volgt in hoofdstuk III. Hier zij volstaan met de mededeling dat, wanneer de erythropoese versterkt is, het ijzer na de injectie sneller dan normaal uit het bloed naar het beenmerg verdwijnt (versnelde halfwaarde tijd). Uit deze halfwaarde tijd, het serumijzergehalte en het plasmavolume is de hoeveelheid ijzer, die per tijdseenheid verplaatst wordt van het plasma naar het beenmerg te berekenen, de z.g. plasmaijzer turnover. Wanneer de erythropoese versterkt is, zal het ijzerverbruik groter zijn en dus de plasmaijzer turnover verhoogd. Van het ingespoten radioactief ijzer gaat het grootste deel naar het beenmerg, een gering deel naar lever en milt. Wanneer de erythropoese vergroot en de ijzerbehoeften van het beenmerg dus verhoogd is zal een groter deel van het ijzer opgenomen worden in het beenmerg, ingebouwd worden in de hemoglobinemoleculen en tenslotte zal een hoger percentage van het ingespoten ijzer in de erythrocyten in het perifere bloed verschijnen, de utilisatie is verhoogd. Huff e.a. (1951), Hurtado e.a. (1956) en Reynafarje e.a. (1959) verrichtten een onderzoek naar de erythropoëse m.b.v. Fe^{59} bij resp. 11, 4 en 12 gezonde bewoners van de Peruaanse Andes op 4550 m hoogte, met als controle een aantal gezonde personen uit Lima, welke stad op zeeniveau is gelegen. De voor ons meest belangrijke gegevens hebben we verzameld in tabel 4. Bij de bergbewo-

	Huff e.a. (1951)		Hurtado e.a. (1956)		Reynafarje e.a. (1959)	
	4550	zeeniveau	4550	zeeniveau	4550	zeeniveau
Halfwaarde tijd Fe^{59} minuten	61	78	66	99	59	97
Plasmaijzer turnover						
in mg Fe/dag/kg l. g.	1.04	0.98	0.51	0.41	0.53	0.43
Utilisatie Fe^{59} in %	88	82 %	88.4	82.6	82.3	86.0

Tabel 4.

Onderzoek naar de erythropoese m.b.v. Fe^{59} bij normalen op zeeniveau en op verschillende hoogten. (litteratuurgegevens)

Ferrokintic investigations with radio-iron in normals at sea level and at various altitudes (data from the literature)

ners verdwijnt het ijzer sneller uit het plasma, een groter deel dan normaal gaat naar het beenmerg, wat ook overeenkomt met het hogere percentage Fe^{59} , dat tenslotte in de erythrocyten verschijnt. Het gemiddelde serumijzergehalte vond Huff in beide groepen gelijk, Hurtado vermeldde dit niet

en Reynafarje vond op zeeniveau gemiddeld 93,8% en op 4550 m hoogte 104,0%.

De vraag of het gestegen bloedvolume bij personen wonende op grote hoogte het gevolg is van een vergrote bloedaanmaak, kunnen we dus aan de hand van het gestegen absolute aantal reticulocyten per volume-eenheid, het hogere aantal voorstadia van erythrocyten in het beenmerg en de verhoogde ijzerstofwisseling gevonden met Fe^{59} , bevestigend beantwoorden.

Via welk medium de zuurstofspanning- en saturatie de erythropoese aanzet zal aan het einde van dithoofdstuk nog in het kort worden gememoreerd.

De afbraak van de erythrocyten.

Hierover zouden in kwalitatieve zinnigheden kunnen zeggen aan de hand van de osmotische resistentie van de rode bloedlichaampjes, het bilirubinegehalte van het plasma en de urobilino-geenuitscheiding in de faeces. Beter nog is de urobilino-geenuitscheiding te zettentegenover de totale hoeveelheid circulerend hemoglobine (hemolytische index). Maar een duidelijker beeld en een quantitative maatstaf van de hemolyse krijgt men door een bepaling van de levensduur van de erythrocyt.

Hoewel Hurtado e. a. in 1932 een verhoogde osmotische resistentie van de erythrocyten vonden, kwamen zij hierop later terug. In 1945 bleken de resistenties bij bergbewoners op 3730 m en 4540 m hoogte normaal te zijn. Kaulberz (1933) en Loewy e. a. (1937) vonden ook verhoogde waarden, maar het is waarschijnlijk dat dit alleen het geval is in de aanpassingsfase, wanneer het individu sinds kort op grotere hoogte verblijft en het relatief hogere aantal jonge erythrocyten verantwoordelijk is voor deze verhoogde osmotische resistentie.

Het serumbilirubinegehalte, en met name het indirect reagerend bilirubine, blijkt na een langdurig of voortdurend verblijf op grote hoogte, steeds verhoogd te zijn: Monge (1929) 2-3 maal verhoogd, Heilmeyer e. a. (1933), Hurtado e. a. (1945 en 1956), Merino (1950) en Reynafarje (1959) meer dan 100 % verhoogd. Toch is deze verhoging van de bilirubinespiegel van het bloed waarschijnlijk niet een gevolg van een versterkte hemolyse maar eerder het resultaat van een veranderde leverfunctie. Heilmeyer, Hurtado en Merino menen dat er een afname is van de excretore functies van de lever en steunen hierbij op waarnemingen van Rich (1930) en Campbell (1928) die microscopisch ernstige leverafwijkingen vonden bij dieren die enige tijd geleefd hadden in een atmosfeer met verminderde zuurstofspanning. Deze afwijkingen waren ernstiger, naarmate de hypoxie sterker was geweest. Ook vonden deze auteurs een verhoogde retentie van ingespoten

bilirubine. Tenslotte menen ze dat door de verhoogde bloedviscositeit t.g.v. de erythrocytose de zuurstofvoorziening en voeding van de levercel tekort kan schieten.

De uribilogeenuitscheiding in de faeces vonden Hurtado e.a. (1945) en Merino (1950) verhoogd. De hemolitische index viel echter normaal uit, zodat deze verhoogde uitscheiding geen gevolg is van een abnormaal verhoogde hemoglobineafbraak.

De levensduur van de erythrocyt werd door Fryer e.a. (1952) bij ratten en door Reissmann e.a. (1952) bij honden nagegaan m.b.v. isotopen. De dieren verbleven gedurende lange tijd in een lagedruk-tank. Ten opzichte van de controlegroepen bleek er geen verandering. Reynafarje e.a. (1954) onderzochten de levensduur van de erythrocyten bij 6 normale personen m.b.v. C^{14} gemerkte glycine. Zij begonnen met dit onderzoek 10 dagen na aankomst op 4540 m. Er werden normale waarden gevonden.

Uit bepalingen van de osmotische resistentie, het bilirubinegehalte in het serum en de urobilinogeenuitscheiding in de faeces bij bergbewoners blijkt een verhoogde of vertraagde hemolyse dus onwaarschijnlijk en blijkt de levensduur van de erythrocyt normaal te zijn.

§ 2. *Erythropoese en hemolyse bij het syndroom van alveolaire hypoventilatie.*

Wanneer de alveolaire ventilatie van gezonde longen zodanig is gestoord dat de zuurstofopname en koolzuurafgifte afneemt, is er sprake van alveolaire hypoventilatie. Hierdoor zal de arteriële zuurstofverzadiging afnemen en de arteriële koolzuurspanning stijgen. Het organisme zal zich hieraan trachten aan te passen en de verschijnselen van deze aanpassing, tezamen met de oorzaak, noemt men het syndroom van alveolaire hypoventilatie. Voorwaarde voor het aanvaarden van het bestaan van dit syndroom is het aanwezig zijn van volkomen normale longen, zowel anatomisch als functioneel (Fishman e.a. 1957).

Naar plaats van aangrijpen zijn de oorzaken van hypoventilatie als volgt te onderscheiden:

1. stoornissen in de neuro-musculatoire verbindingen b.v. poliomyelitis anterior acuta, myasthenia gravis, tetanus, status epilepticus;
2. een veranderde gevoeligheid van het ademhalingscentrum in het verlengde merg, b.v. bij thrombose, arteriosclerose, infecties, trauma;
3. beperkingen van de thorax- en diaphragmaexcursies, waarvoor als oorzaken genoemd kunnen worden: deformiteiten van de wervelkolom of thoraxwand, adipositas.

Ad. 1. Stoornissen in de neuro-musculatoire verbindingen.

Hierdoor ontstaan geregeld afwijkingen in de longventilatie, waarbij echter meestal ook longafwijkingen optreden (aspiratie, atelectase) met stoornissen in de ventilatie-perfusieverhouding zodat er dan niet het zuivere syndroom van alveolaire hypoventilatie bestaat.

In de literatuur hebben we slechts twee gevallen beschreven gevonden van alveolaire hypoventilatie t. g. v. stoornissen in de neuro-musculatoire verbindingen waarbij géén longafwijkingen aanwezig waren.

Feltman e. a. (1952) beschreven een patient met amyotrophische lateraal-sclerose. De arteriële zuurstofverzadiging was 73,3% en daalde bij inspanning tot 65,5%, de $p\text{CO}_2$ was verhoogd. De vitale capaciteit en het maximum ademminuut-volume waren sterk verlaagd. Hematologische gegevens: Hb 19,4%, erythrocyten $6.750.000 \text{ mm}^3$, hematocriet 64%, dus een duidelijke erythrocytose. Later ontwikkelde zich een rechtsdecompensatie waaraan patient overleed. Bij obductie werden geen longafwijkingen gevonden. De Fraiture (1957) beschreef een 56-jarige patiente met progressieve spierdystrofie. De zuurstofverzadiging werd niet bepaald, maar er was een sterke cyanose. Na zuurstoftoediening ontwikkelde zich het beeld van koolzuurintoxicatie. De ademhaling was zeer oppervlakkig en frequent (40-50 per minuut), longfunctie-onderzoek werd niet verricht. Hematologische gegevens: Hb 17 g %, erythrocyten 7 miljoen per mm^3 , hematocriet 60 %, dus erythrocytose. Omdat patiente bij binnenkomst in de kliniek reeds gedecompenseerd was, is mogelijk de erythrocytose gedeeltelijk een gevolg van indikking geweest. Deze patiente overleed eveneens tenslotte aan een gedecompenseerd cor pulmonale. Bij obductie werden in de longen geen ontstekingsverschijnselen, emboliën of bronchusdeformaties gevonden. Ook anamnestic en bij klinisch onderzoek was een bronchus-infect reeds uitgesloten.

De ontwikkeling van het cor pulmonale bij deze patienten zou het gevolg zijn van alveolaire hypoxie en misschien hypercapnie. Wanneer dit optreedt stijgt de druk in de arteria pulmonalis, waarschijnlijk tengevolge van vaatconstrictie in de kleine circulatie (Dirken e. a. 1948, Heemstra 1948, Westcott 1950, Koch 1954, Bühlmann e. a. 1956, Denolin 1959).

Ad. 2. Een veranderde gevoeligheid van het ademhalingscentrum in het verlengde merg.

In de literatuur zijn zes patienten beschreven met hypoxemie

en hypercapnie, zonder long- of hartafwijkingen, tengevolge van een te kort schieten in de regulerende werking van het ademhalingscentrum in het verlengde merg.

De longfuncties van deze patienten waren niet gestoord. Na vrijwillige hyperventilatie steeg de arteriële zuurstofverzadiging tot normaal en daalde de arteriële koolzuurspanning.

Typend voor deze aandoening zijn de volgende bevindingen:

1. bij inspanning is er geen of relatief te weinig toename van de ventilatie, met als gevolg een daling van de arteriële zuurstofverzadiging en stijging van de partiële koolzuurspanning;
2. bij koolzuur ademen treedt geen hyperventilatie op;
3. toediening van medicamenten met een stimulerende invloed op het ademhalingscentrum geeft geen of weinig reactie.

Slechts bij de patient van Garlind e. a. (1958) was de oorzaak van de slechte functie van het ademhalingscentrum met vrij grote zekerheid bekend, nl. een beschadiging tengevolge van een chronische epidemische encephalitis. Deze patient had ook verschijnselen van Parkinsonisme.

Bij alle zes patienten bestond eveneens erythrocytose. In tabel 5 zijn de hematologische gegevens verzameld, voor zover deze door de schrijvers vermeld werden. Bij de patient van Richter wordt de zuurstofverzadiging in rust opgegeven als 100 % en de $p\text{CO}_2$ 62 mm Hg. Vermoedelijk wordt hier iets anders bedoeld.

Ad. 3. Alveolaire hypoventilatie door belemmering van de thoraxexcursies en bewegingen van het diaphragma.

Bij ernstige kyphoscoliose zijn door Chapman e. a. (1939), Schaub e. a. (1954), Fishman e. a. (1956) en Hanley e. a. (1958) ernstige longfunctiestoornissen beschreven. Deze stoornissen waren: een sterke afname van de totale capaciteit, vitale capaciteiten maximum ademminuutvolume. Het ademvolume beslaat een groot deel van de vitale capaciteit, het residuaalvolume is verhoogd. Volgens Schaub e. a. en Fishman e. a. kunnen deze stoornissen zodanig zijn dat er alveolaire hypoventilatie ontstaat, resulterend in een verlaagde arteriële zuurstofverzadiging en verhoogde partiële koolzuurspanning. Vermeld wordt hierbij het optreden van erythrocytose.

Hertzog e. a. (1943) echter, citeren een onderzoek van Bachmann uit 1899 over 197 autopsiën van mensen met ernstige kyphoscoliose. Bij 116 patienten was de doodsoorzaak een rechtsdecompensatie. Deze decompensatie bleek in 72 gevallen secundair aan longafwijkingen, in elk geval niet rechtstreeks een gevolg van de thoraxdeformatie.

	sexe	leeftijd	Art. O ₂ verz.		Art. p CO ₂		Hb gr%	ery's x10 ⁶	Hema- tocriet %	M.C.V. μ ³	M.C.H. γγ	M.C.H.C. %	Diversen
			in rust %	na in- spanning %	in rust mm Hg	na inspan- ning							
Newman e.a. 1951	M	30	95.4	75	45	?	23.6	7.70	73	95	33	32	
Ratto e.a. 1955	M	63	82	?	73	?	18.6	6.40	64	100	34	29	
Pare e.a. 1956	M	35	86	?	58	?	19.9	6.40	68	106	32	29	reticulocyten 10 ⁰ /oo H.v.d.Berg dir. 0.7 mg totaal 1.3 mg %, plasma vol. 22.8 cc/kg l.gew. bloedvol. 71.4 cc/kg l.gew. rode cel vol. 48.5 cc/kg l.gew.
Richter e.a. 1957	M	37	100	68	?	96	16.6	?	54	?	?	30	bloed vol. 77.1-84.0 cc/kg l.gew.
Garlind e.a. 1958	M	45	66	72	76	77	17.5-19.1	5.50	?	?	31	?	druk Art. pulm. 50 mm Hg
Hadorn e.a. 1959	M	38	68.3	?	73	?	22.1	6.60	68.6	103	34	32	

Tabel 5.
Gegevens van 6 patienten met alveolaire hypoventilatie t.g.v. een gestoorde functie van het ademcentrum (litteratuurgegevens).
Data of 6 patients with alveolar hypoventilation due to a disturbed function of the respiratory center (data from the literature)

Auteurs	Ge- slacht	Leef- tijd	Gewicht in kg. na vermagering		Art. O ₂ sat % na vermagering		Art. p CO ₂ mm Hg na vermagering		Hb gr% na vermagering		ery's x 10 ⁶ na vermagering		Hematocriet % na vermagering		Bloedvolume in ml na vermagering		M. C. Y. in μ^3	M. C. H. in $\gamma\gamma$	M. C. H. C. in %	
Newman e.a. 1951	♂	54	125		69		78		18.5		6.5		65				100	28	28.5	
Sieker e.a. 1955 (4 patienten)					68-74						erythrocytose									
Weil 1955	♂	40	172.5	152.5	84.5	95.7			21.5	15	6.16		73	51			118	35	29.5	beenmerg: geen ver- sterkte erythropoese
	♂	28	177.8	102.6	92.6				19.8		6.07		56		6800		94	32	35	beenmerg: geen af- wijkingen
	♂	50	189.7	136.2					17.9-19.2		5.80-6.10		53				91(?)	30-31	34-36	beenmerg: geen diagnose voor polycythemia vera
Auchincloss e.a. 1955	♂	30	145	113	40	80 (later 59%)	85	50	20		6.77		69		13.500	6000	101	30	31	
Stroebel e.a. 1956	♀	28	213.5	125	70	97			20.5	13	7.12	4.52	76	45	12.692		100	29	29	
Johnson e.a. 1956	♀	29	225		hypoxemie															
	♂	39	175																	
Burwell e.a. 1956	♂	51	121.4	103.6	80	98	37	37					65							
Carroll 1956	♂	48	210	147	63-86				16-23.5		6.40-8.30		56-70				90-84	25-27	28.5-33.5	
	♂	54	197	152			58	44					57	52						
Counihan 1956	♀	40	165		57															
Lillington e.a. 1957	♂	44	185		87	normaal	ver- hoogd	normaal	16.4		5.79		60				103	28	27.5	
	♀	28	213		70	normaal		normaal	20.5		7.50		76		12.700		100	27.5	29	
Weil e.a. 1957	♂	45	138.9	119.4	90.3		78.6	68.8	18	16.5	5.82		58	49.5	9900	8270	100	31	31	
	♀	68	104	87.6	63	93.5	82.1	66.6	18.6	12.9	6.40		60.5	40	6400	6115	94.5	29	31	beenmerg: matige nor- moblasten hyperplasie
Cohn e.a. 1957			160	124	te laag	89	50	normaal					56	45						
			100		te laag		te hoog						te hoog							
Seide 1957	♂	43	133.3		62		90		18.1				64		6000				28	
Isenschmid e.a. 1957	♂	48	177		75		56		14.03		5.40							26		
	♂	36	157	142	88.5	89.8	55.9	41.6	14.10		4.90							30		
	♂	58	127		86.2		50.2		14.5		5.00							29		
	♂	40	125		87.0		48.7		14.1		5.50							26		
	♂	35	138.7		92.8		49.8		16.4		6.00							27		
Götzsche e.a. 1958	♀	60	120	108.5	72	72	70	59	14.6		4.70		48				102	31	30	

Tabel 6.
Gegevens van 29 in de literatuur beschreven patiënten met het "Pickwickian syndrome"
Data of 29 patients with the "Pickwickian syndrome". (data from the literature)

Hemoglobine gr %					Erythrocyten x 10 ⁶					Hematocriet %				
aantal pat.	O ₂ verz. gem.	O ₂ verz. spreiding	Hb gr % gem.	Hb gr % spreiding	aantal pat.	O ₂ verz. gem.	O ₂ verz. spreiding	ery's x 10 ⁶ gem.	ery's x 10 ⁶ spreiding	aantal pat.	O ₂ verz. gem.	O ₂ verz. spreiding	hema-tocriet gem.	hema-tocriet spreiding
5	92.2	90-94	14.8	13.9-16.5	3	92	92-93	4.7	4.6-4.8					
12	86.7	85-89	19.0	11.9-27.2	9	87	85-89	6.0	4.4-8.3	6	84.6	81-88	59	46-76
9	81.4	80-83	21.4	18.1-25.5	5	82	81-83	6.6	5.3-7.5					
14	76.9	75-79	20.8	14.4-29.4	12	77	75-79	6.2	4.6-7.9	9	74.5	70-79	64	47-84
12	72.4	70-74	22.0	17.9-26.6	10	72.2	70-74	7.5	5.2-9.2					
10	67.7	65-69	22.9	19.2-28.3	7	68	65-69	7.5	6.7-8.6	13	64	60-69	72	47-84
12	62.7	60-64	21.4	17.5-27.0	12	63	60-64	8.3	6.9-10.7					
9	57.2	55-59	22.9	19.4-26.2	7	57	56-59	8.2	7.2-9.2	7	55.5	50.5-59	75	68-87
3	51.8	50.5-53	22.8	21.6-24.0	3	51.8	50.5-53	8.0	6.7-8.7					
2	46.25	46 en 46.5	19.7	19.2 en 20.2	1	46.5	-	6.0	-	1	46.5	-	77	-
2	41.5	40 en 43	21.7	19.5 en 24.0	2	41.3	40 en 43	7.3	6.7 en 8.0					
0		35-39			0					4	33	30-33	77	64-68
4	33	30-33	19.3	16.5-21.5	4	33	30-33	7.4	5.9-8.4					
4	21.5	15-27	19.5	13.8-24.0	4	21.5	15-27	8.3	6.6-10.0	4	21.5	15-27	71	65-81

Tabel 7.
De arteriële zuurstofverzadiging en hematologische gegevens van patiënten met aangeboren hartafwijkingen (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and hematological data of patients with congenital malformations of the heart. (data from the literature)

Tenslotte hebben Hanley e.a. in hun onderzoek het zeer waarschijnlijk gemaakt, dat de longfunctiestoornissen bij kyphoscoliose zeer ernstig kunnen zijn, maar dat hypoventilatie meestal pas dan optreedt, wanneer de nog juist voldoende functionerend longen een extra zware belasting krijgen (b.v. een infectie of longembolie). Dit leidt meestal ook tot rechtsdecompensatie. Bij 10 patienten met kyphoscoliose was de gemiddelde arteriële zuurstofverzadiging na herstel van de decompensatie 79 %, Hb 15,6 g %, hematocriet 46 %, dus geen duidelijke erythrocytose.

Het is dus waarschijnlijk dat het syndroom van alveolaire hypoventilatie zoals boven gedefinieerd, bij kyphoscoliose niet, of bij uitzondering, voorkomt.

Het "Pickwickian syndrome".

Hoewel Kerr e.a. reeds in 1936 meenden dat longfunctiestoornissen met hypoxemie en erythrocytose bij patienten met sterke adipositas voorkwamen, volgde de eerste klinische beschrijving eerst in 1951. Van Burwell e.a. (1956) kreeg het syndroom, dat hier verder beschreven wordt, de naam Pickwickian syndrome naar de jongen Joe, beschreven in The Posthumous Papers of the Pickwick Club van Charles Dickens, daar deze knaap meerdere symptomen vertoonde, kenmerkend voor het syndroom. Het zijn zeer dikke mensen, dikwijls suf met veel slaapneigingen, dyspnoeïsch en cyanotisch met trekkingen in armen en benen. Bij laboratoriumonderzoek vindt men een arteriële zuurstofonderverzadiging en verhoogde partiële koolzuurspanning, erythrocytose, een verhoogd hemoglobinepercentage en hematocrietgetal. Uit de longfuncties blijkt dat de vitale capaciteit sterk is afgenomen, vooral door afname van de reservelucht, het residuaalvolume is verhoogd en het ademvolume beslaat een groot deel van de vitale capaciteit. De ademfrequentie is versneld.

Door de adipositas zal de bewegelijkheid van de thoraxwand en het diaphragma zodanig belemmerd worden dat het ademvolume afneemt en alveolaire hypoventilatie dreigt. Aanvankelijk zal de patient deze hypoventilatie kunnen voorkomen door de frequentie van de ademhaling op te voeren, maar tenslotte zal deze verhoogde ademarbeid een zodanige hoeveelheid energie vragen, dat het oneconomisch wordt voor het organisme en een aanpassing aan een hogere koolzuurspanning in het bloed wordt geprefereerd. Kaufman e.a. (1959) vonden bij adipeuze patienten een sterke toename van "the oxygen cost of breathing".

De alveolaire hypoventilatie blijkt uit de arteriële zuurstofonderverzadiging en de verhoging van de partiële koolzuurspan-

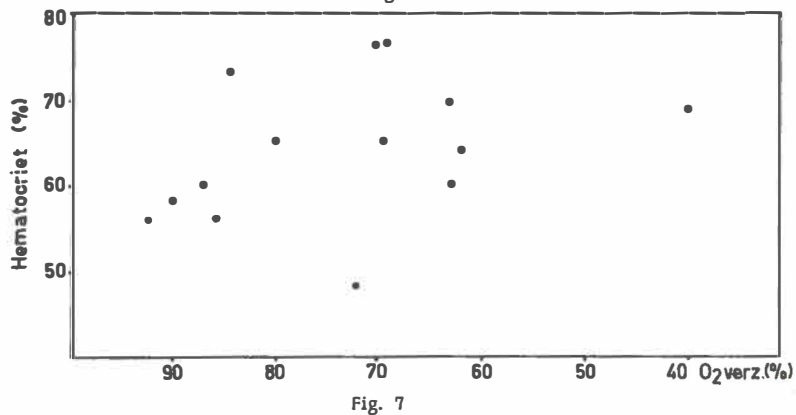
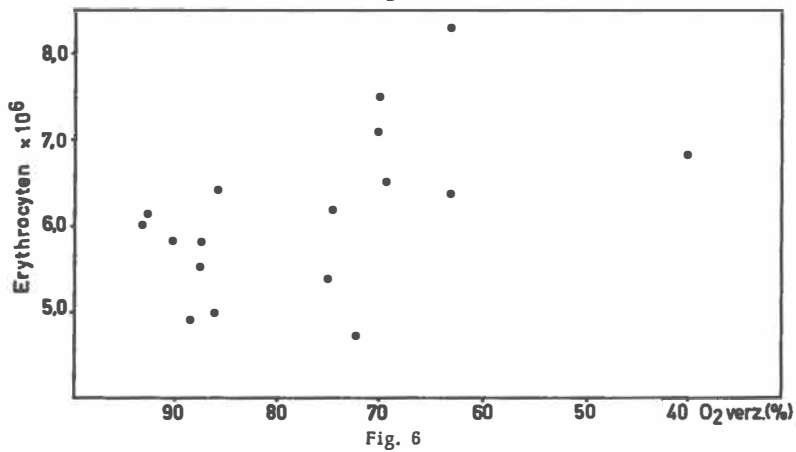
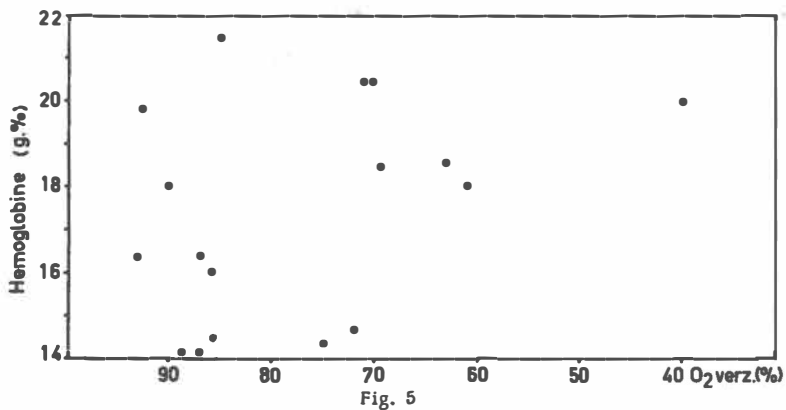


Fig. 5, 6 en 7. De arteriële zuurstofverzadiging en het hemoglobinegehalte, erythrocytenaantal ende hematocriet bij patienten met het "Pickwickian syndrome" (litteratuurgegevens).

The arterial oxygen saturation and the hemoglobin concentration, red cell count and hematocrit in patients with the "Pickwickian syndrome" (data from the literature).

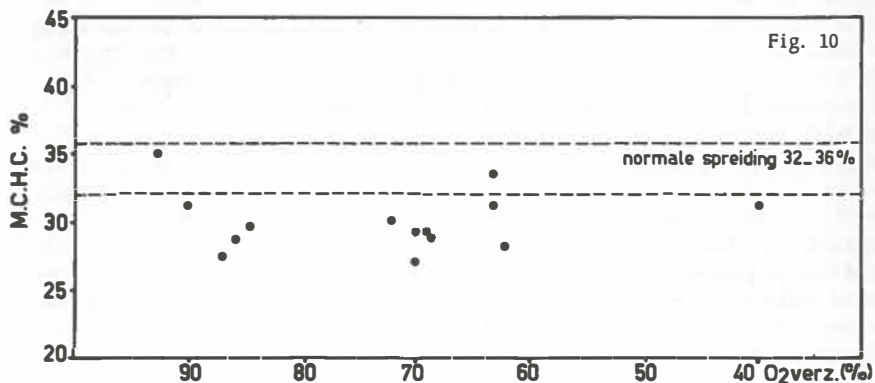
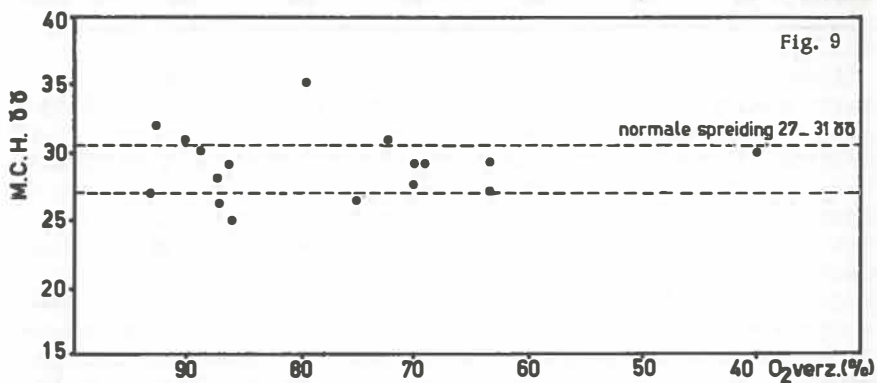
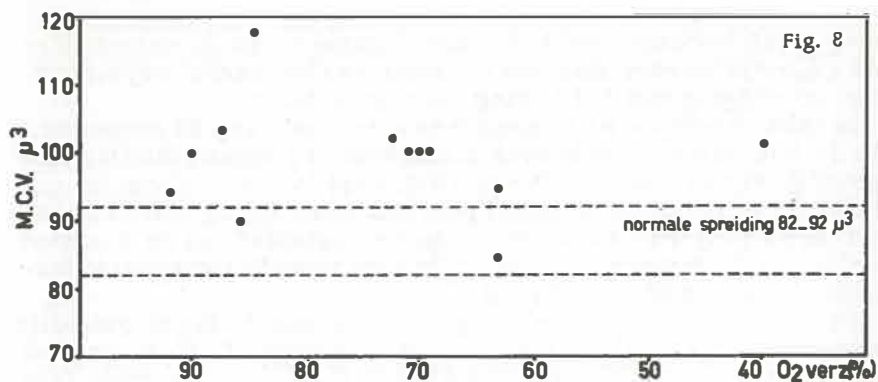


Fig. 8, 9 en 10. De arteriële zuurstofverzadiging en de M.C.V., M.C.H. en M.C.H.C. bij patienten met het "Pickwickian syndrome" (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the M.C.V., M.C.H. and M.C.H.C. in patients with the "Pickwickian syndrome" (data from the literature).

ning. Het lichaam tracht zich aan te passen aan de verminderde zuurstoftoevoer met een toename van het aantal erythrocyten en stijging van het hemoglobinegehalte.

In tabel 6 hebben we de gegevens verzameld van 29 patienten, in de litteratuur beschreven als alveolaire hypoventilatie ten gevolge van adipositas. Hieruit blijkt dat in een deel van de gevallen de hypoxemie gepaard gaat met een stijging van het aantal erythrocyten, het percentage hemoglobine en de hematocriet. In de figuren 5, 6 en 7 zijn deze waarden uitgezet tegenover de zuurstofverzadiging.

Het bloedvolume, in enkele gevallen bepaald, bleek duidelijk vergroot. Het M.C.V. was meestal verhoogd, M.C.H. vrijwel steeds ongeveer normaal, zodat het M.C.H.C. meestal te laag uitviel, wat zou kunnen wijzen op een ijzerdeficiëntie (fig. 8, 9 en 10).

Hoewel het "Pickwickian Syndrome" de laatste jaren meerdere malen beschreven is, betwijfelen we toch, met Bedell e. a. (1958), of de zuivere vorm van deze aandoening inderdaad bestaat. Deze patienten met adipositas hebben een gestoorde longfunctie, maar de ventilatie zou toereikend zijn, zij het ternauwernood. Wanneer bij deze patienten aandoeningen optreden, hoe gering ook, (en daardoor gemakkelijker aan de aandacht van de onderzoeker te ontsnappen) zal zeer spoedig een hypoventilatie optreden. Meestal wordt in de litteratuur volstaan met de mededeling, dat bij de beschreven patient anamnestiche geen respiratoire of cardiale klachten werden gevonden. Meermalen echter blijken er toch afwijkingen te bestaan die direct of indirect een storende invloed op de longfuncties hebben: bronchopneumonie (Carroll), emphyseem (Counihan), longembolie (Lillington), levercirrhose (Weil), longemboliën en plaatselijke atelectases (Seide), terwijl de afwijkingen bij de patienten door Götzsche e. a. en Seide beschreven, begonnen na een periode van hoesten. Ook na flinke vermagering bleef bij enkele patienten hypoxemie (Cohn, Isenschmid en Götzsche) en hypercapnie (Weil en Götzsche) bestaan. Tenslotte hebben Bedell e. a. in hun onderzoek wel duidelijk aangetoond dat hypoxemie en hypercapnie bij patienten met adipositas feitelijk alleen voorkomen, wanneer complicerende factoren aanwezig zijn met een nadelige invloed op de longfuncties.

Samenvatting.

Bij het syndroom van alveolaire hypoventilatie wordt dus in het algemeen een erythrocytose gevonden met een evenredige stijging van het hemoglobinegehalte en erythrocytenaantal. Het bloedvolume is verhoogd. Bij het z.g. "Pickwickian Syn-

drome" is de erythrocytose niet een constant verschijnsel. Ook hypoxemie en hypercapnie blijft na vermagering meermalen bestaan. Mogelijk ondersteunen deze bevindingen de twijfel die bestaat over de juistheid van de diagnoses zoals deze worden vermeld in de literatuur en de vraag rijst in hoeverre niet herkende afwijkingen in de long een rol spelen bij dit syndroom. Ook bij kyphoscoliose is het vóórkomen van de, per definitie gestelde, zuivere vorm van het syndroom twijfelachtig.

§3. Erythropoese en hemolyse bij hypoxemie t.g.v. een arterioveneus aneurysma van de long.

Bij het arterioveneuze aneurysma van de long bestaat een kortsluiting tussen takken van de arteria pulmonalis en de vena pulmonalis. Al naar gelang de grootte van deze shunt zal een kleiner of groter deel van de bloedstroom uit het rechter hart naar de linker harthelft stromen, waarbij de capillairen in de alveolairwanden niet worden gepasseerd en het bloed dus niet in staat zal zijn koolzuur af te geven en zuurstof op te nemen. De zuurstofverzadiging van het arteriële bloed zal verlaagd zijn, de zuurstoftoevoer naar de organen is afgenomen en het lichaam zal trachten dit tekort te compenseren door de transportcapaciteit van het bloed voor zuurstof te verhogen, i.c. een toename van hemoglobinen en erythrocyten.

Reeds meerdere decennia wordt het arterioveneus aneurysma van de long geregeld beschreven en de casuïstische mededelingen over een of meerdere gevallen zijn talrijk. Het viel buiten de opzet van dit onderzoek al deze gevallen uit de literatuur te verzamelen en we hebben dan ook gemeend te kunnen volstaan met het citeren van de gegevens door Leutscher in 1954 in zijn dissertatie over het aneurysma arteriovenosum der pulmonaalvaten bijeengebracht. Van 130 bewezen gevallen uit de literatuur waren een of meerdere gegevens voor ons onderzoek van belang. Deze zijn verzameld in fig. 11 en 12. Bij de 50 door Leutscher vermelde gevallen was er dus duidelijke hypoxemie en in een groot aantal gevallen een duidelijke erythrocytose. Dat dit laatste soms ontbreekt kan worden verklaard door het frequent voorkomen van bloedingen uit haemangiomen of teleangiëctasiën in de tractus respiratorius. 63 maal werden in de literatuur haemangiomen of teleangiëctasiën van huid of slijmvliezen vermeld, 48 maal is er sprake van neusbloedingen. Het beeld kan veel gelijken op de ziekte van Rendu-Osler, zodat verschillende auteurs menen dat het arterioveneuze aneurysma van de long een onderdeel is van deze aandoening.

Helaas heeft Leutscher niet aangegeven of er een correlatie bestond tussen hypoxemie en erythrocytose. Uit zijn verza-

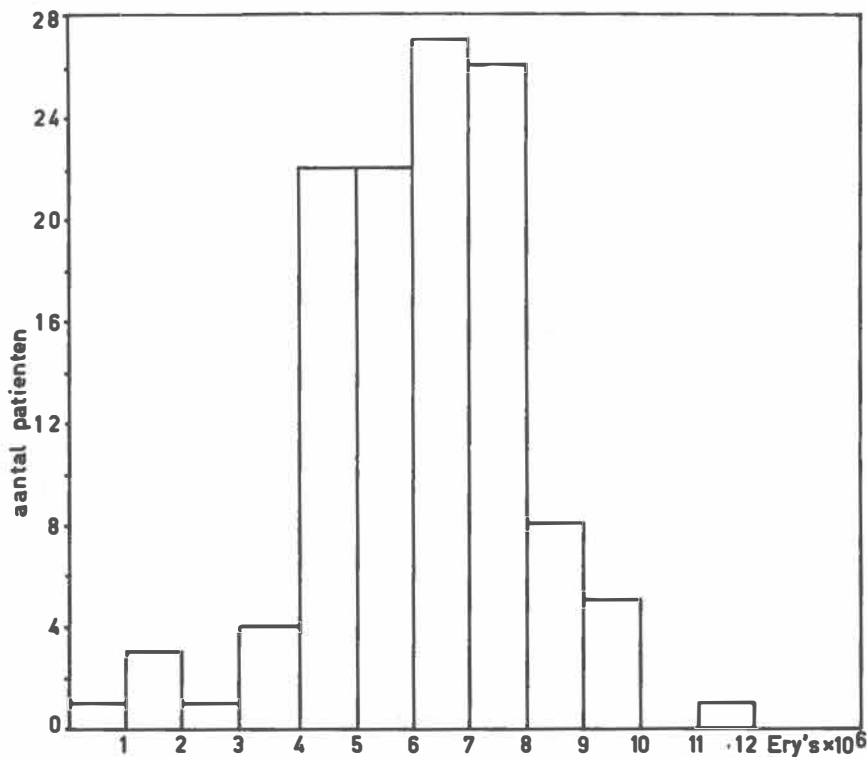


Fig. 11. Aantal erythrocyten per mm³ bij 120 patienten met arterioveneus aneurysma van de long (Leutscher 1954). Red blood cellcount in 120 patients with pulmonary arterio-venous fistula (Leutscher 1954).

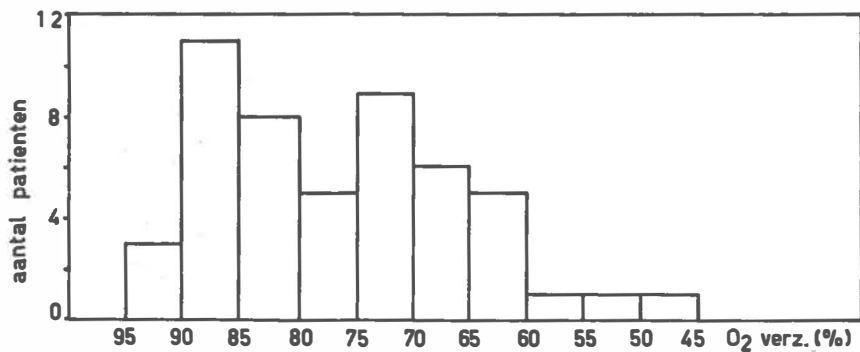


Fig. 12. De arteriële zuurstofverzadiging bij 50 patienten met arterioveneus aneurysma van de long (Leutscher 1954). The arterial oxygen saturation in 50 patients with pulmonary arterio-venous fistula (Leutscher 1954).

melde literatuurgegevens over zeven patienten en uit de verzamelstatistiek van Giampalmo (1950) van 15 patienten hebben we fig. 13 samengesteld (één patient werd door beide auteurs vermeld).

Aangezien het hemoglobinegehalte van het bloed wisselend werd opgegeven in procenten of gramprocenten heeft Leutscher deze waarden niet verzameld. Wel zegthij dat de stijging van het hemoglobinegehalte parallel gaat met de erythrocytose.

Bij Giampalmo vinden we van 13 patienten het aantal erythrocyten en de hematocrietwaarde vermeld, bij 9 hiervan ook de zuurstofcapaciteit van het bloed waaruit het hemoglobinegehalte uitgedrukt in gramprocenten te berekenen is (fig. 13, 14 en 15).

Het Hb-gehalte, het aantal erythrocyten en de hematocriet blijken hoger naarmate de arteriële zuurstofverzadiging afneemt.

Met deze gegevens is het M. C. V., M. C. H. en M^h C. H. C. te berekenen. In fig. 16, 17 en 18 hebben we deze waarden uitgezet tegenover de arteriële zuurstofverzadiging. Merkwaardig is de sterke spreiding van de absolute hoeveelheid hemoglobine per erythrocyt. Verder is uit deze getallen te concluderen dat het gemiddelde celvolume in tien van de dertien gevallen groter is dan normaal. De gemiddelde hemoglobineconcentratie per cel is 4 maal lager dan normaal. De kleurindex, bij Giampalmo vermeld, was in vijftien gevallen gemiddeld 0,88 (0,71 - 1,12).

Voor het ontbreken van erythrocytose bij het arterioveneuze aneurysma van de long kunnen dus recidiverende bloedingen verantwoordelijk zijn. Als andere oorzaak geeft Leutscher aan, een te geringe rechts-links shunt om hypoxemie te veroorzaken, met als mogelijkheden:

1. kleine afmeting van de shunt;
2. collaterale circulatie van de bronchiaalvaten;
3. collaterale circulatie van de intercostaalvaten via adhesies tussen long en thoraxwand;
4. er monden takken van de vena pulmonalis in het aneurysma die reeds zuurstofrijk bloed bevatten;
5. thrombosering van het aneurysma.

Uit onze kliniek beschreven Eringa e. a. (1954) 7 gevallen van arterioveneuze aneurysmata van de long. Daarna kon nog bij 10 patienten deze aandoening worden aangetoond. Slechts bij 2 patienten werd een matige hypoxemie en erythrocytose gevonden. Op de angiogrammen bleek steeds een shunt aanwezig te zijn. Als belangrijkste oorzaak voor het uitblijven van erythrocytose bij patienten met arterioveneuze aneurysmata van de long, lijkt ons dan ook de kleine afmeting van de shunt, waardoor geen of slechts geringe hypoxemie optreedt.

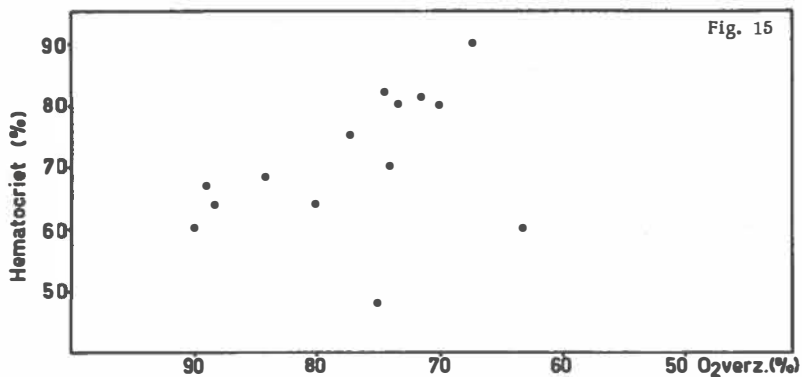
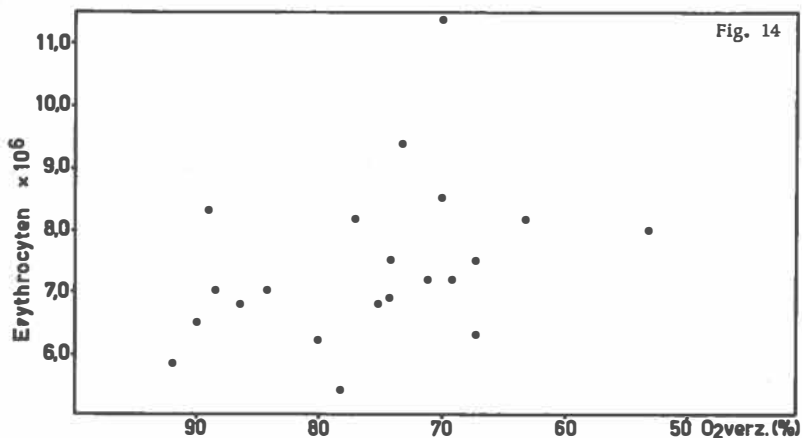
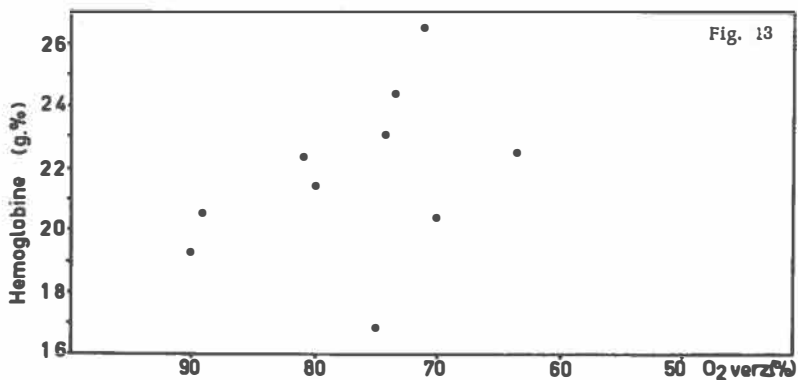


Fig. 13, 14 en 15. De arteriële zuurstofverzadiging en het hemoglobinegehalte, het erythrocytenaantal en de hematocriet in een aantal patienten met arterioveneus aneurysma van de longen (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the hemoglobin concentration, red cell count and the hematocrit in a number of patients with pulmonary arterio-venous fistula (data from the literature).

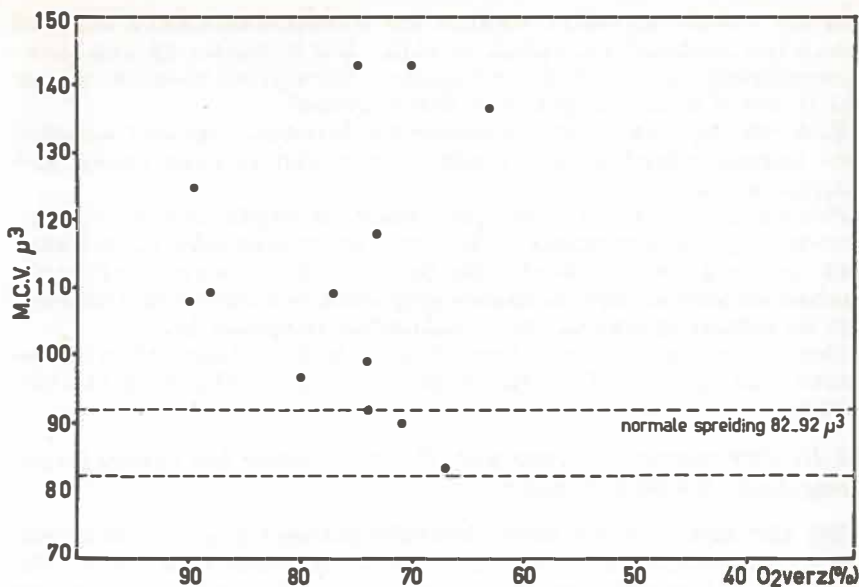


Fig. 16

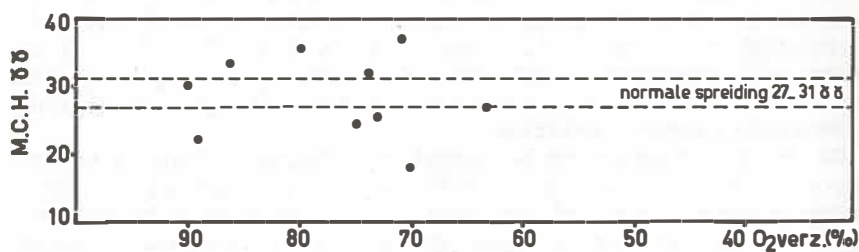


Fig. 17

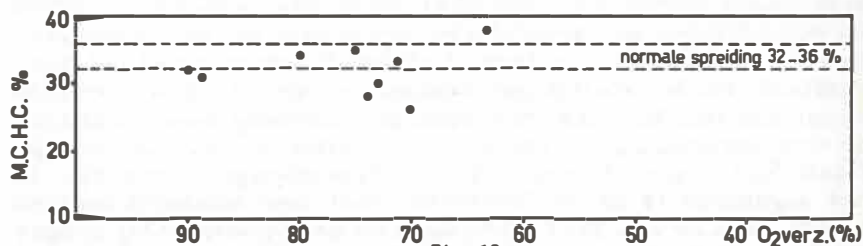


Fig. 18

Fig. 16, 17 en 18. De arteriële zuurstofverzadiging en de M.C.V., M.C.H. en M.C.H.C. bij een aantal patiënten met arterioveneus aneurysma van de long (litteratuurgegevens). The arterial oxygen saturation and the M.C.V., M.C.H. and M.C.H.C. in a number of patients with pulmonary arterio-venous fistula (data from the literature).

In de enkele gevallen waarin het bloedvolume werd bepaald bleek het meestal verhoogd te zijn. Dit berustte op een vermeerdering van het rode celvolume, terwijl het plasmavolume gelijk bleef of iets lager was dan normaal.

Een enkele maal werd beenmergonderzoek verricht waarbij een vermeerderd aantal jeugdvormen van de rode reeks gevonden werd.

Hoewel een gericht onderzoek naar de erythropoese bij hypoxemie (en hypercapnie?) bij een arterioveneus aneurysma van de long, voor zover ons bekend, nooit werd verricht, menen we toch uit bovenstaande gegevens te mogen concluderen, dat de erythropoese bij deze patienten vergroot is.

Onderzoekingen over de levensduur van de erythrocyt bij deze vorm van hypoxemie zijn, voor zover ons bekend, niet verricht.

§4. Erythropoese en hemolyse bij hypoxemie ten gevolge van congeniale hartafwijkingen.

Bij een aantal aangeboren hartafwijkingen gaat een deel van het bloed rechtstreeks van rechter naar linker harthelft. Dit deel van de bloedstroom passeert dus niet de longen, waardoor koolzuurafgifte en zuurstofopname onmogelijk wordt en dit deel van het bloed in de grote circulatie in feite de lage zuurstofverzadiging en hoge koolzuurspanning heeft van het bloed in de vena cava superior en inferior. Al naar gelang de grootte van de shunt in het hart zal de zuurstofonderverzadiging in de grote circulatie kunnen variëren.

De meest voorkomende aangeboren hartafwijking met hypoxemie is de tetralogie van Fallot (70%), daarnaast kunnen worden genoemd de trilogie van Fallot, atresie of hypoplasie van de tricuspidaal-kleppen meestal met hypoplasie van de rechter ventrikel, transpositie van de grote vaten, truncus arteriosus communis, ventrikel communis, atresie van aorta en mitraliskleppen meestal met hypoplasie van de linker ventrikel, cor bi-entrioculare. Ook kan het voorkomen dat congenitaal reeds afwijkingen bestaan maar op latere leeftijd eerst een rechts-links shunt ontstaat, meestal door veranderde drukverhoudingen, zoals bij een boezem- of kamer-septumdefect, open ductus Botalli, Eisenmenger complex. In het algemeen is in de literatuur niet veel aandacht besteed aan de reactie van de erythropoese op de hypoxemie bij congenitale hartafwijkingen. Meestal wordt volstaan met het vermelden van gemiddelde waarden van zuurstofsaturatie, aantal erythrocyten en hemoglobinegehalte, in een kleiner aantal gevallen wordt de hematocriet vermeld.

Essentiëel voor ons onderzoek waren echter meer gedetail-

leerde gegevens. Tenslotte hebben we gegevens kunnen verzamelen van 106 patienten met aangeboren hartafwijkingen van wie de arteriële zuurstofverzadiging en het hemoglobinegehalte in gram % werd vermeld 86 patientenzuurstofsaturatie, hemoglobinegehalte en aantal erythrocyten en 45 patienten met arteriële zuurstofsaturatie, hemoglobinegehalte, erythrocytenaantal en hematocriet (v.d. Slikke 1956, Kjelberg e.a. 1954, Mannheimer 1949, Blount e.a. 1951, Montgomery e.a. 1948, Baker e.a. 1949, Josephs 1950 en van Buchem e.a. 1950).

Deze patienten waren niet gedecompenseerd.

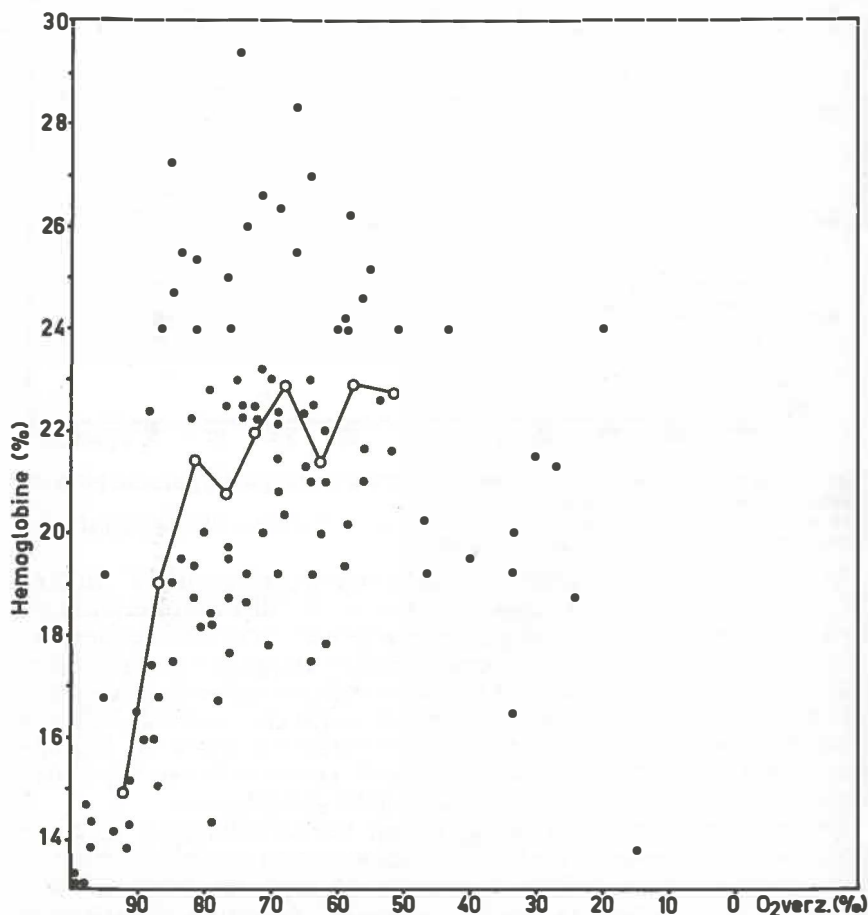


Fig. 19. De arteriële zuurstofverzadiging en het hemoglobinegehalte bij patienten met aangeboren hartgebreken (litteratuurgegevens).
The arterial oxygensaturation and the hemoglobin concentration in patients with congenital malformations of the heart (data from the literature).

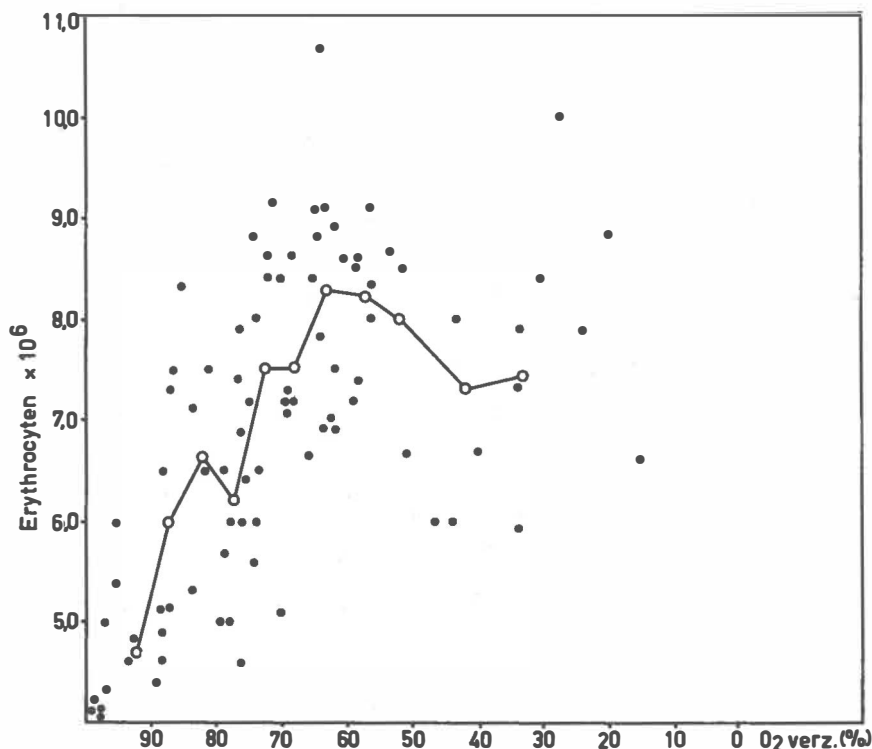


Fig. 20. De arteriële zuurstofverzadigingen en het erythrocytenaantal bij patiënten met aangeboren hartgebreken (literatuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the erythrocyte count in patients with congenital malformations of the heart (data from the literature).

In tabel 7 zijn deze gegevens groepsgewijs ingedeeld. In fig. 19, 20 en 21 zijn hemoglobinegehalte, erythrocytenaantal en hematocriet grafisch uitgezet tegenover de arteriële zuurstofverzadiging. Er is vrijwel een lineaire stijging van hemoglobine, erythrocyten en hematocriet bij een dalende zuurstofverzadiging. Mogelijk wordt bij een saturatie van 60-70% een plateau bereikt, terwijl de enkele waarnemingen bij nog lagere zuurstofverzadigingen de indruk geven van een weer dalende tendens van bovengenoemde drie grootheden.

De erythrocytose bij aangeboren hartafwijkingen met hypoxemie gaat gepaard met een vergroting van het bloedvolume. Het plasmavolume blijkt iets lager te zijn dan normaal, het erythrocytenvolume is sterk verhoogd, tezamen resulterend in een verhoogd bloedvolume (Hallock 1940, Prader e.a. 1949, Berlin e.a. 1950, Scott e.a. 1951).

Toch komen ook patiënten voor met congenitale hartafwij-

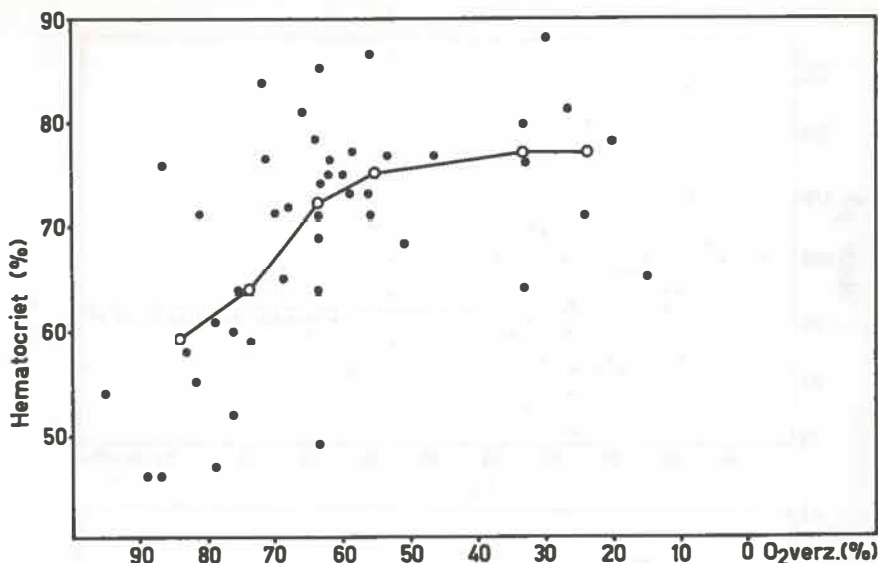


Fig. 21. De arteriële zuurstofverzadiging en de hematocriet bij patiënten met aangeboren hartgebreken (literatuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the hematocrit in patients with congenital malformations of the heart (data from the literature).

kingen met hypoxemie, bij wie geen erythrocytose wordt gevonden. Baker e. a. (1949), Prader e. a. (1950) en Morse e. a. (1953) zien dit als een gevolg van ijzerdeficiëntie, meestal voorkomend bij kleine kinderen met zeer deficiënte voeding. Prader meent ook dat het serumijzergehalte bij hypoxemie bij congenitale hartafwijkingen verhoogd is. Vindt men een normaal serumijzergehalte dan zou dit volgens hem wijzen op een ijzerdeficiëntie. Na toediening van ijzer ontstaat in deze gevallen wel erythrocytose. Donzelot e. a. (1950) menen dat complicerende infecties ook een rol kunnen spelen. Daarnaast kennen zij ook enkele gevallen waarbij ze voor het ontbreken van de erythrocytose geen verklaring hebben kunnen vinden.

Het gemiddelde celvolume (M. C. V.) en de gemiddelde hemoglobineconcentratie (M. C. H.) van de erythrocyt blijkt dikwijls verhoogd te zijn, resulterend in een gemiddeld percentage hemoglobine per erythrocyt (M. C. H. C.) overeenkomend met de normaalwaarden (fig. 22, 23 en 24). Beneden een arteriële zuurstofverzadiging van 65-70% blijkt dit echter niet meer het geval te zijn: M. C. V. soms te laag, maar meestal normaal of te hoog, M. C. H. is dikwijls te laag, zodat de M. C. H. C. ook te laag is. Deze afname van M. C. H. en M. C. H. C. wijst op een gestoorde hemoglobine-synthese, mogelijk door een relatieve ijzerdeficiëntie.

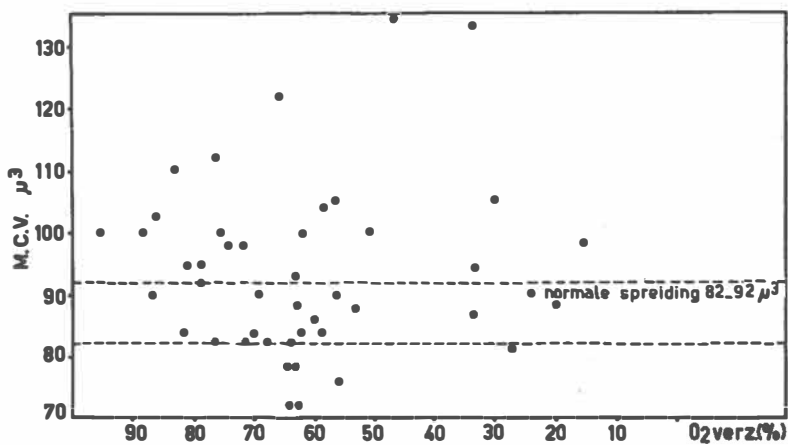


Fig. 22

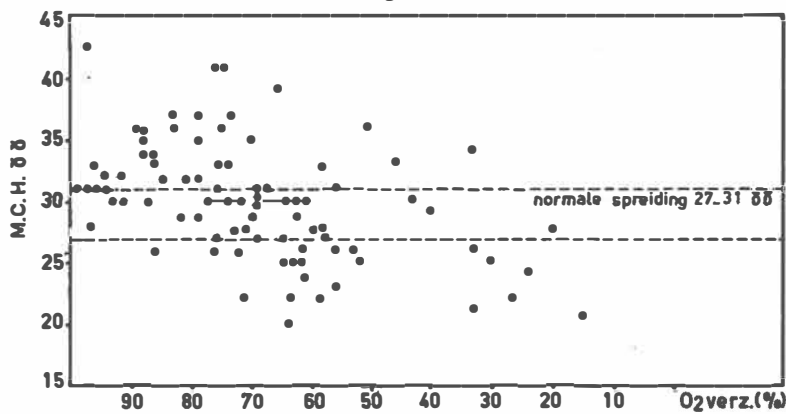


Fig. 23

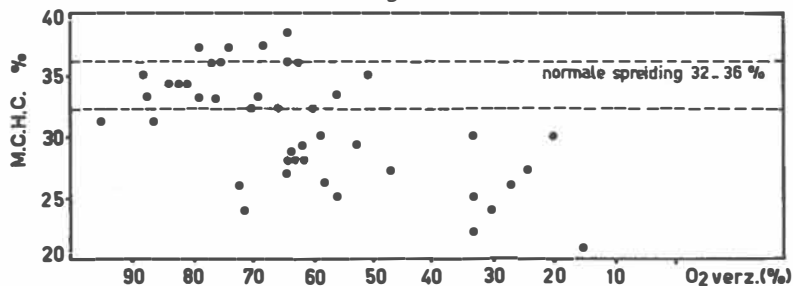


Fig. 24

Fig. 22, 23 en 24. De arteriële zuurstofverzadiging en de M.C.V., M.C.H. en M.C.H.C. bij patiënten met aangeboren hartgebreken (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the M.C.V., M.C.H. and M.C.H.C. in patients with congenital malformations of the heart (data from the literature).

Met behulp van de Price Jones curve bepaald, vinden Prader e. a. (1949) ook de gemiddelde diameter van de erythrocyt verhoogd.

De aanmaak van de rode bloedlichaampjes.

Het reticulocytenaantal is relatief normaal, absoluut verhoogd.

Gemeten naar het beenmerg: Todtenhaupt (1927) vond het gele beenmerg grotendeels vervangen door het roodgekleurde en bij microscopisch onderzoek bleek er een relatief sterke afname van de leucopoese t. g. v. een overmatige erythropoese. Block e. a. (1952) beschreven bij 25 gevallen met erythrocytose het beenmerg als volgt: dicht cellulair merg met klompjes stamcellen en basophile erythroblasten hyperplasie.

Slechts twee gevallen van hypoxemie t. g. v. congenitale hartafwijkingen zijn ons bekend, waarbij de erythropoese gemeten werd m. b. v. radioactief ijzer (Yü e. a. 1953, Sharney e. a. 1954). Het ingespoten ijzer verdween sneller dan normaal uit het plasma, in beide gevallen $T_{\frac{1}{2}}$: 31 min., de plasmajzer turnover was verhoogd: Yü: 1,56 mg per kg lichaamsgewicht per dag, Sharney: 103 mg per dag. Op de zevende dag na de injectie van radioactief ijzer werd reeds meer dan 90% van de ingespoten hoeveelheid ijzer teruggevonden in de erythrocyten.

Deze schaarse gegevens wijzen op een versterkte erythropoese.

De afbraak van erythrocyten.

Bij patienten met hypoxemie t. g. v. aangeboren hartafwijkingen is dit slechts weinig onderzocht.

De osmotische resistentie vermeldde Prader e. a. (1950) als verhoogd. Adams e. a. (1951) vonden een licht verminderde mechanische resistentie.

De urobilinogeenuitscheiding vonden Prader e. a. (1950) in 4 van de 7 gevallen die ze onderzochten absoluut verhoogd, de hemolytische index was echter normaal, in 3 gevallen zelfs duidelijk te laag.

Dezelfde onderzoekers vonden bij 35 patienten met tetralogie van Fallot de serum-bilirubinespiegel 3 maal zo hoog als normaal. Deze verhoogde bilirubinespiegel in het plasma en het reeds eerder vermelde verhoogde plasmajzergehalte verklaren deze auteurs uit een verhoogde hemoglobine-stofwisseling, waarbij een gestoorde leverfunctie t. g. v. hypoxemie en bloedviscositeit en een afgenomen plasmavolume deze spiegels nog meer kunnen doen stijgen.

De levensduur van de erythrocyten van patienten met hypo-

xemie t.g.v. congenitale hartafwijkingen is, voorzover ons bekend, slechts éénmaal onderzocht. Met behulp van de methode volgens Ashby vond Jonsson (1957) dat de erythrocyten van enkele kinderen met hypoxemie t.g.v. aangeboren hartafwijkingen een verkorte levensduur hadden (60 - 80 dagen), wanneer deze erythrocyten gebracht werden in het bloed van normalen en bij andere patienten met hypoxemie. Erythrocyten van gezonden hadden een normale overlevingsduur in het bloed van hypoxemische patienten. Na operatieve correctie van de hartafwijking werd de levensduur van de erythrocyten normaal. Jonsson meent dat de hypoxemie de oorzaak is van deze verkorte overlevingsduur.

Samenvattend kan dus gezegd worden dat bij patienten met hypoxemie t.g.v. een aangeboren hartafwijking meestal een stijging van het hemoglobinegehalte, het aantal erythrocyten en de hematocriet wordt gevonden als uiting van een verhoogd bloedvolume. De erythropoese blijkt verhoogd te zijn. In kwalitatieve zin zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogde erythrocytenafbraak. Toch vond Jonsson een verkorte overlevingsduur. De betrekkelijke betrouwbaarheid van de moeilijke Ashby-techniek maakt het wenselijk deze waarneming te bevestigen en bij voorkeur dit onderzoek te herhalen m.b.v. isotopen.

§5. Erythropoese en hemolyse bij patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem

Was in het voorafgaande de hypoxemie het gevolg van een duidelijk omschreven toestand of ziektebeeld, moeilijker blijkt het, het ziektebeeld longemphyseem te beschrijven als oorzaak van een arteriële zuurstofonderverzadiging.

Sluiter (1955) definieert het diffuus longemphyseem als "een anatomische, irreversibele, toestand van de longen, als gevolg, in de grote meerderheid der gevallen, van een langer bestaande diffuse bronchusobstructie op asthmatische basis" en legt dus meer de nadruk op de ontstaanswijze, terwijl Bates e.a. (Symposium on emphysema and the "chronic bronchitis" syndrome, Aspen U.S.A. 1958) zich hierover niet uitlaten en de afwijking beschrijven als "a pathologic state of the lungs presenting the following characteristics: wide spread coarse or markedly variable size and questionable identity; distorted surface contours resulting from the presence of subpleural clusters of such spaces (bullae); tendency of the lungs to remain inflated after the chest is open; excessive volume.

Microscopically, the enlarged spaces are seen to be the

result of alteration and loss of pulmonary septal tissues.

These pathologic changes are frequently accompanied by clinical symptoms and irreversible alterations in pulmonary function. The chief symptom is dyspnea. Tests of pulmonary performance demonstrate that retardation of expiratory air flow, increase in residual volume, inhomogeneity of ventilation and perfusion and decrease in diffusion capacity occur in diffuse obstructive emphysema. Late in the disease, hypoxia and hypercapnia occur and the symptoms and signs of right heart-failure may be observed."

Als regel zullen de klinische patienten niet steeds aan de pathologisch-anatomische kenmerken voldoen en zullen ze gekenmerkt zijn door een (grotendeels) irreversibele bronchusstenose, gepaard gaande met dyspnoe en veelal sputumproductie.

Deze stoornissen in de bouw en functie van de longen kunnen de oorzaak zijn van een arteriële zuurstofonderverzadiging, hoewel dit bij niet geïnfecteerde gevallen in slechts geringe mate het geval is (Sluiter 1955).

De gaswisseling in de longen wordt bepaald door:

- a. de ventilatie;
- b. de circulatie of perfusie;
- c. de ventilatie-perfusieverhouding;
- d. de permeabiliteit en het oppervlak van de scheidingsmembraan.

Bij diffuus longemphyseem kan de gaswisseling gestoord zijn door (Sluiter 1955):

- ad a. gestoorde ventilatie. Meestal is de intrapulmonale gasmenging vertraagd en ongelijkmatig (Donald 1953, Christie 1944);
- ad b. gestoorde circulatie. Dit kan een gevolg zijn van:
 - 1. reële (c.q. anatomische) afname van het vaatbed (Sluiter 1955);
 - 2. functionele afname van het vaatbed door algemene of locale vaatconstrictie als reflex op alveolaire hypoventilatie (Von Euler e.a. 1946, Dirken e.a. 1948);
 - 3. atherosclerose in de pulmonaalvaten als gevolg van pulmonale hypertensie;
 - 4. veranderde intrathoracale drukverhoudingen.
- ad c. de ventilatie-perfusieverhouding is meestal gestoord door een tekortschieten in de aanpassing van de circulatie aan veranderde ventilatie of omgekeerd;
- ad.d. veranderingen in de permeabiliteit van de scheidingsmembraan konden tot nu toe niet worden aangetoond (Donald 1953). De alveo-capillaire pO_2 -gradiënt werd door Donald en Riley e.a. (1948) bij een aantal emphy-

seempatienten wel verhoogd gevonden. Donald ziet dit als een functionele uitval van de scheidingsmembraan als gevolg van abnormale ventilatie-perfusieverhoudingen. Als gevolg van de ongelijkmatige ventilatie is het bij deze patienten zeer moeilijk na te gaan of de diffusie wel of niet is gestoord.

Uit het onderzoek van Sluiter (1955) is gebleken dat bij patienten met emphyseem hypoxemie van enig belang in het algemeen eerst dan wordt gevonden, wanneer complicerende factoren optreden.

In het algemeen wordt hierover in de literatuur weinig vermeld. De anamnese wordt meestal weggelaten of summier weergegeven. Daarnaast ontbreken dikwijls betrouwbare gegevens over sputumonderzoek, hetzelfde geldt voor het röntgenologisch onderzoek.

Als complicerende factoren onderscheiden wij:

1. de zeer frequent voorkomende bronchusinfecties (Sluiter 1955, Kourilsky e. a. 1958, Miller e. a. 1953 en Stuart Harris e. a. 1955);
2. het tegelijk voorkomen van diffuse, meestal in de lingula, middenkwab en onderkwabben gelocaliseerde bronchiëctasiën (Sluiter 1955 en Kourilsky e. a. 1958), een aandoening, die door bovengenoemde schrijvers evenals het emphyseem, een manifestatie wordt genoemd van een asthmatische constitutie (Orie e. a. 1953, Warringa 1955);
3. naast deze twee complicerende factoren, samenhangende met het grondlijden, kunnen naast het emphyseem andere longaandoeningen voorkomen en zodanige afwijkingen veroorzaken dat hypoxemie optreedt (Morbus Besnier Boeck, tuberculose en silicose).

Na deze, uiteraard summiere, bespreking over het diffuus longemphyseem, volgen nu de ons uit de literatuur bekende gegevens over erythropoese en hemolyse bij hypoxemie bij longemphyseem, dat zoals bovenuiteengezet, meestal een gecompliceerd emphyseem zal zijn. Patientten met een rechts-decompensatie of met tegelijk voorkomende andere longaandoeningen (M. Boeck, tuberculose, silicose) worden niet besproken.

Gegevens van 130 patienten met emphyseem werden verzameld uit publicaties van Bolt (1954), Harvey e. a. (1951), Hurtado e. a. (1935), Laurent (1955), Lemon (1929), Mounsey e. a. (1952), Platts (1953), Sluiter (1955), Taquini e. a. (1948) en Whitaker (1954).

Van deze 130 patienten, waarvan de arteriële zuurstofverzadiging bekend was, werd 103 maal het hemoglobinegehalte

Hemoglobine gr %					Erythrocyten x 10 ⁶					Hematocriet %				
O ₂ verz. gemiddeld	O ₂ verz. spreiding	aantal pat.	Hb g % gem.	Hb g % spreiding	O ₂ verz. gem.	O ₂ verz. spreiding	Aantal pat.	ery's x 10 ⁶ gem.	ery's x 10 ⁶ spreiding	O ₂ verz. gem.	O ₂ verz. spreiding	Aantal pat.	Hema- tocriet gem.	Hema- tocriet spreiding
97%	95-100	8	14.8	10.8-18.0	98%	96.5-100	x 3	4.69	3.71-5.35	96.5%	96.5-98	7	46.5	40-53
92.3%	90-94	46	14.5	11.4-18.8	92.4%	90-94	22	5.15	3.70-6.15	92.4%	90-94	30	45.6	34-61
87%	85-89	23	15.5	12.3-19.0	87%	85-89	13	4.91	3.99-5.60	87%	85-89	16	46	35-53
82.2%	80-84	21	16.05	11.6-19.4	82.8%	80-84	13	5.23	4.05-6.90	82.7%	80-84	14	52.2	35-74
75.6%	73-79	5	16.6	15.2-17.7	75	75	2	6.14	6.00-6.28	77	74-79	5	52.2	47-60
-	-	-	-	-	67	-	1	5.80	-	-	-	-	-	-

Tabel 8.
De arteriële zuurstofverzadiging en hematologische gegevens van patienten met diffuus longemphyseem (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the hematological data of patients with chronic obstructive pulmonary emphysema (data from the literature).

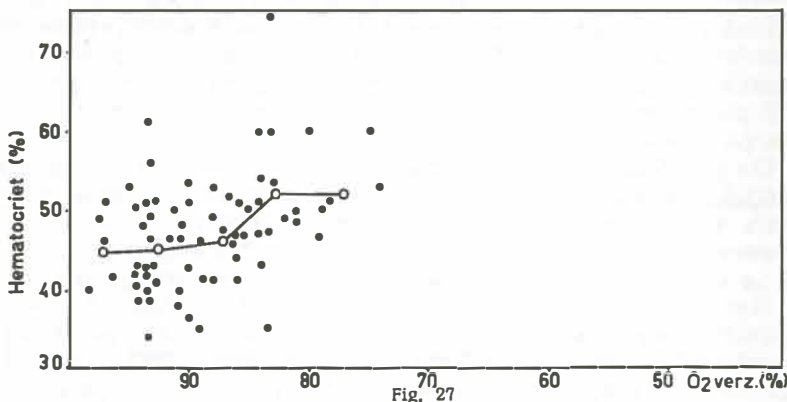
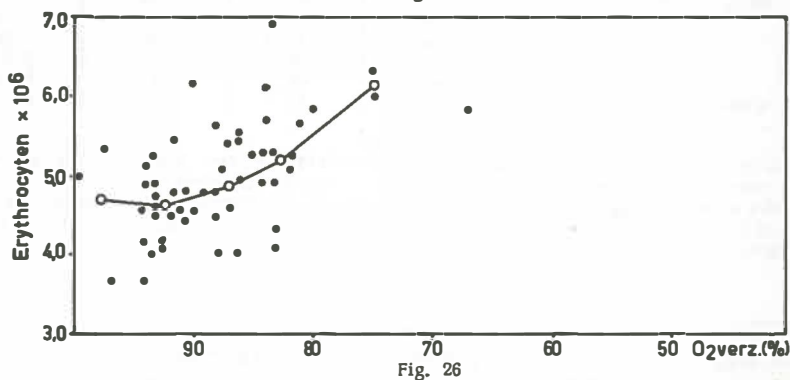
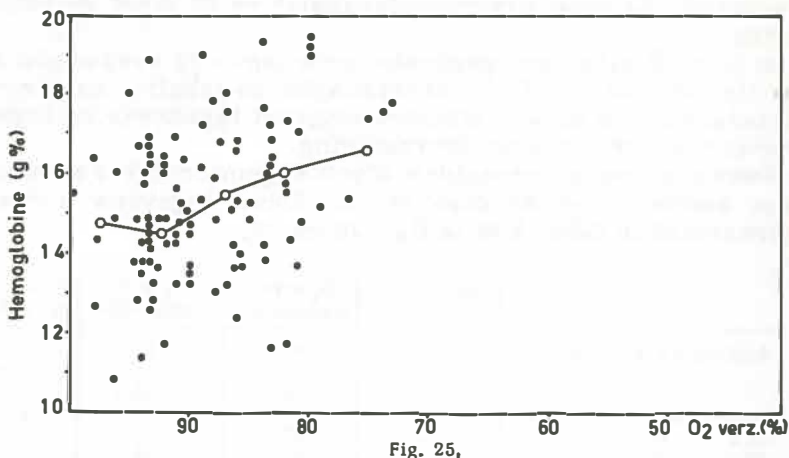


Fig. 25, 26 en 27. De arteriële zuurstofverzadiging en het hemoglobinegehalte, het erythrocytenaantal en de hematocriet bij patienten met diffuus longemphyseem (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the hemoglobin concentration, the red cell count and the hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary emphysema (data from the literature).

vermeld, 54 maal erythrocytenaantal en 72 maal de hematocriet.

In tabel 8 zijn deze gegevens groepsgewijs verzameld en in de fig. 25, 26 en 27 zijn het hemoglobinegehalte, het erythrocytenaantal en de hematocriet uitgezet tegenover de bijbehorende arteriële zuurstofverzadiging.

Enkele auteurs vermelden slechts gemiddelde waarden van een aantal emphyseepatienten. Deze gegevens zijn apart verzameld in tabel 9 en in fig. 28 en 29.

	Aantal pat.	O ₂ verz. gemiddeld	Hb gr % gemiddeld	ery's x 10 ⁶ gemiddeld
Schlomka e.a. (1958)	24	88.2	12.7	4.05
	23	86.8	15	4.95
	24	79.1	15.7	5.59
Hammarsten e.a. (1957)	26	88	16.8	5.27
Orie e.a. (1954)	20	87		5.10
Simpson (1957)	27	92.8	14.0	4.90
	37	85.0	14.4	5.10
	12	75.0	15.3	5.30
	13	65.6	15.0	5.20
	12	50.6	14.4	5.50
Wilson e.a. (1951)	14	82.6	15.24	5.04

Tabel 9.

Gemiddelde waarden van arteriële zuurstofverzadiging, hemoglobinegehalte en erythrocytenaantal bij groepen emphyseepatienten (literatuurgegevens).

The mean values of the arterial oxygen saturation, the hemoglobin concentration and red cell count in groups of patients with chronic pulmonary emphysema (data from the literature)

Uit deze tabellen 8 en 9, en de figuren 25 t/m 29 blijkt dat er nogal een grote spreiding is van de waarden, bij een gelijke graad van hypoxemie. In het algemeen zijn het hemoglobinegehalte, het aantal erythrocyten en de hematocrietwaarde beïnvloedend lager dan bij een overeenkomstige hypoxemie door andere oorzaken dan longemphyseem, terwijl een groot aantal gevallen de waarden zelfs nog lager zijn dan voor gezonde personen wordt aangegeven.

De gemiddelde waarden (fig. 25-27) geven wel een geringe stijging aan bij dalende arteriële zuurstofverzadiging, maar op een veel lager niveau dan bij de andere gevallen van hypoxemie, in de voorafgaande paragrafen besproken. In tabel 9 is er in geen enkel geval sprake van erythrocytose.

Het bloedvolume wordt vermeld als iets lager dan normaal (Kaltreider e.a. 1934), gelijk of iets hoger dan normaal (Lemon 1929, Harvey e.a. 1951, Hammarsten 1958). Taquini e.a. (1947 en 1948) menen dat het bloedvolume duidelijk groter is, maar hun patienten waren meestal gedecompenseerd. Het plasmavolume is iets te laag of normaal, het totale erythro-

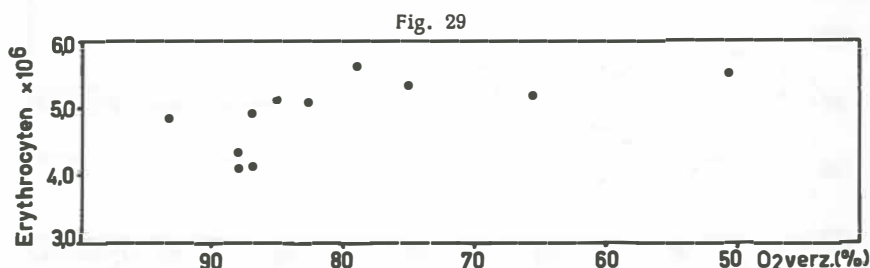
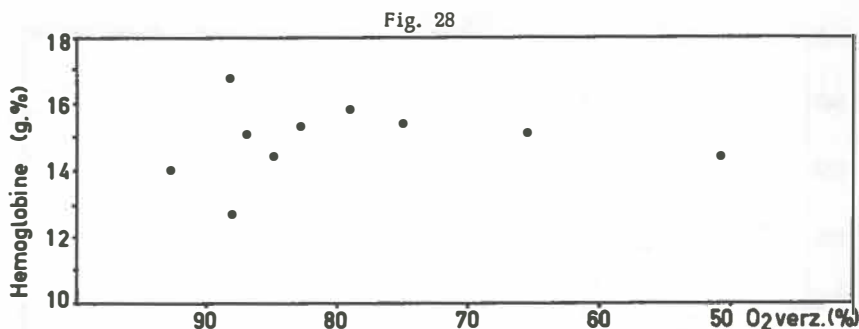


Fig. 28 en 29. De arteriële zuurstofverzadiging en het hemoglobinegehalte en erythrocytenaantal bij enkele groepen patiënten met diffuus longemphyseem (zie tabel 9).
The arterial oxygen saturation and the hemoglobin concentration and the erythrocyte count in some groups of patients with chronic obstructive pulmonary emphysema (see tabel 9).

cytenvolume meestal iets hoger dan normaal. Terloops zij vermeld dat Harvey e. a. bij emphyseempatiënten met een geringe hypoxemie (arteriële zuurstofverzadiging tussen 90 en 95%) het totale rode-celvolume lager vonden dan normaal.

De M. C. V., M. C. H. en M. C. H. C. van de erythrocyten, van de door ons uit de litteratuur verzamelde patiënten met emphyseem, zijn in fig. 30, 31 en 32 weergegeven. In $\frac{2}{3}$ van de gevallen is het gemiddelde celvolume groter dan normaal. Kaltreider e. a. (1934), Wilson e. a. (1951), Sluiter (1955), Simpson (1957), Hammarsten e. a. (1958) en Grant e. a. (1958) vinden dit eveneens een frequent verschijnsel.

Grant e. a. onderzochten de samenstelling van deze rode bloedlichaampjes uitvoerig en namen waar, dat het watergehalte van deze erythrocyten verhoogd was.

Door deze verhoging van het M. C. V. zal ook de hematocriet hoger uitvallen en het meestal iets grotere totale erythrocytenvolume bij patiënten met emphyseem is dus mogelijk alleen een gevolg van een vergroting van het gemiddelde celvolume. De M. C. H. ligt dikwijls iets boven normaal maar daar in ongeveer de helft van de gevallen de M. C. H. C. lager blijkt te

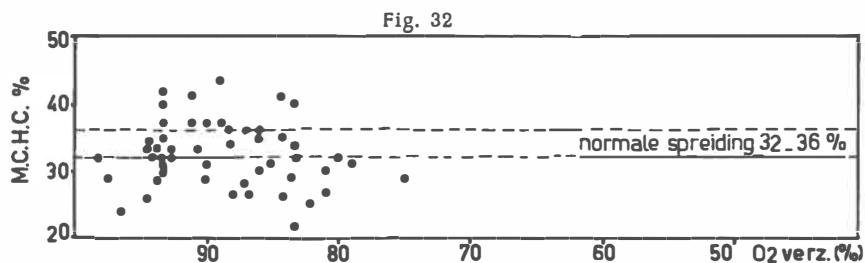
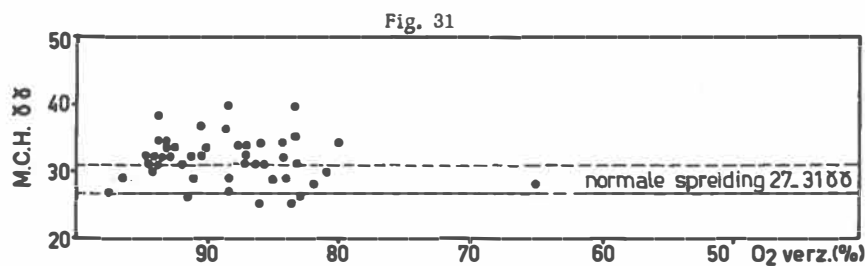
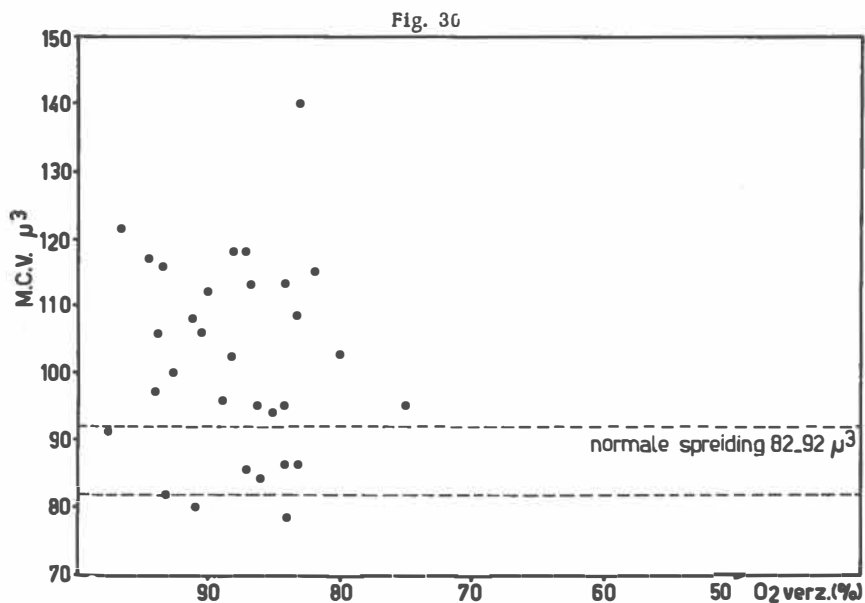


Fig. 30, 31 en 32. De arteriële zuurstofverzadiging en de M.C.V., M.C.H. en M.C.H.C. bij patiënten met diffuus longemphyseem (litteratuurgegevens).
The arterial oxygen saturation and the M.C.V., M.C.H. and M.C.H.C. in patients with chronic obstructive pulmonary emphysema (data from the literature).

zijn dan normaal gaat de toename van de hemoglobinehoeveelheid per erythrocyt toch niet parallel met de volumetoename. Deze hypochrome erythrocyten bij emphyseempatienten worden ook door de hierbovenverreelde schrijvers waargenomen.

Price Jones (1921) vond bij 22 emphyseempatienten, m.b.v. de naar hem genoemde methode, de gemiddelde diameter van de erythrocyten vergroot nl. $7,69 \mu$ (spreiding $7,33 - 8,17 \mu$) t.o.v. normalen: $7,24 \mu$ (spreiding $6,96 - 7,48 \mu$) en ook hij meent dat het erythrocytenvolume vergroot is.

Tenslotte zij nog vermeld dat Grant e.a. (1958) geen inactiviteit of abnormale hemoglobinefracties vonden.

Uit het voorgaande blijkt dus dat bij patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem er geen, of nauwelijks, sprake is van erythrocytose zoals dit wel gezien wordt bij hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan longemphyseem. Zoals in de inleiding is betoogd, werd dit ook door meerdere onderzoekers gevonden, maar tot voor kort waren het alleen Wilson e.a. (1951) en Sluiter (1955) die een nader onderzoek naar dit phenomenon verrichtten. Tijdens ons onderzoek verschenen echter drie publicaties, van Hammarsten e.a. (1958), Gelpi e.a. (1959) en Tura e.a. (1960), waarin een onderzoek beschreven wordt over de bloedaanmaak en bloedafbraak bij emphyseempatienten m.b.v. isotopen.

Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat Hammarsten e.a. hun patienten pas onderzochten nadat decompensatie en bronchusinfectie bestreden waren, terwijl de gegevens van Gelpi en Tura slechts summier werden weergegeven in een "abstract".

De erythropoese bij patienten met hypoxemie bij emphyseem.

Het aantal reticulocyten is bij Wilson e.a. en Hammarsten e.a. relatief niet significant verhoogd en daar het aantal erythrocyten niet gestegen is, is ook het absolute aantal niet duidelijk verschillend t.o.v. normaal.

Het aantal rode cellen in het beenmerg was niet verhoogd, Wilson e.a. vonden 16,3% en Hammarsten e.a. 21,5%. Gelpi e.a. vonden bij één van de acht door hen onderzochte patienten een reticulocytose en hyperplasie van de rode beenmergcellen.

Het intraveneus ingebrachte radioactieve ijzer verdween niet significant sneller uit de bloedbaan ($T_{\frac{1}{2}}$) vonden Hammarsten e.a., wel was er een grote spreiding ($T_{\frac{1}{2}}$ patienten $71,1 \pm 43,8$ min., normalen $74,8 \pm 8,78$ min.).

De plasmaijsz turnover was bij deze patienten gemiddeld 1,08 mg/kg lich.gew. per dag, bij normalen 0,48 mg/kg lich.gew. per dag, dit verschil zou volgens deze auteurs niet significant zijn.

Gelpi e. a. vonden bij zes van hun acht patienten wél een versnelde plasmaijzer turnover.

De utilisatie van het Fe^{59} was bij de patienten van Hammarsten e. a. maximaal na $5,3 \pm 3,2$ dagen, daarentegen bij hun normalen $6,4 \pm 1,2$ dagen. Gelpi e. a. vermeldden, dat ze bij drie patienten de Fe^{59} utilisatie verlaagd vonden.

Het serumijzergehalte bij emphyseempatienten was bij Wilson e. a. gemiddeld significant lager dan bij gezonden, Hammarsten e. a. vonden een significant hoger serumijzergehalte, terwijl Gelpi e. a. een sterke spreiding van de serumijzerwaarden aangeven, mogelijk correlerend met het ijzergehalte van het beenmerg.

Hammarsten e. a. kwamen tot de conclusie dat de erythropoese bij hypoxemische emphyseempatienten niet verschilde met die van normalen. Tura e. a. (1960) vonden echter bij 10 van de 15 door hen onderzochte patienten met emphyseem en hypoxemie, evenwel zonder erythrocytose, een relatief inadequate erythropoese. Verdere gegevens ontbraken in deze voorlopige mededeling.

De afbraak van de erythrocyten bij patienten met hypoxemie bij emphyseem.

Gegevens over de osmotische of pH-resistenties van rode bloedlichaampjes bij emphyseempatienten zijn we niet tegengekomen, evenmin blijkt een onderzoek naar de urobilino-geenuitscheiding in de faeces bij deze patienten verricht te zijn.

Wilson e. a. vonden een normaal serum-bilirubinegehalte. Hammarsten e. a. bepaalden de levensduur van de erythrocyten bij hun emphyseempatienten (met hypoxemie) m. b. v. Cr^{51} en vonden deze niet verkort (patienten $26,6 \pm 6,6$ dagen, normalen $26,0 \pm 3,5$ dagen). Gelpi e. a. menen daarentegen, met dezelfde methode bij zes van hun zeven patienten een verkorte levensduur van de erythrocyten te hebben aangetoond. Tura e. a. komen tot dezelfde bevinding bij 10 van hun 15 patienten;

Slechts weinig blijkt dus bekend te zijn over de erythropoese en hemolyse bij hypoxemie bij diffuus longemphyseem en omdat deze summiere gegevens bepaald niet tot dezelfde conclusies leiden is een afdoend antwoord niet te geven.

§ 6. De erythropoese stimulerende factoren.

Reeds de eerste onderzoekers, aan het einde van de vorige eeuw, waren van mening dat de hypoxie zelf de stimulerende factor was voor de versterkte erythropoese. Op welke wijze het rode beenmerg geactiveerd wordt, is jarenlang onderwerp van onderzoek geweest. Hoewel Carnot en Deflandre reeds in 1906 een of meerdere factoren in het plasma aantoonde die de erythropoese zouden aanzetten, zijn eerst in het laatste decennium hierover uitgebreide onderzoekingen gedaan.

Voor het aanvaarden van deze humorale factoren in het plasma zijn de volgende waarnemingen van essentieel belang:

1. Reissmann (1956) liet één lid van een parabiotisch paar ratten leven in een lagere atmosferische druk, de andere rat ademde normale kamerlucht. Niet alleen bij de eerste, maar ook bij de rat, levende onder normale omstandigheden, ontstond een erythrocytose en een hyperplasie van het rode beenmerg.
2. Gray en Erslev (1957) lieten konijnen gedurende 48 uur in een atmosfeer met 10% zuurstof verblijven. Het plasma van deze dieren, ingespoten bij normale konijnen, veroorzaakt een reticulocytenstijging, welke stijging even groot was als van de konijnen, die gedurende 48 uur in een zuurstofarme atmosfeer geweest waren.
3. Grant (1955) vond bij jonge ratten een hogere zuurstofcapaciteit van het bloed, gestegen aantal erythrocyten en hematocriet, wanneer deze dieren gezoogd werden door ratten, die intermitterend blootgesteld waren aan een lagere zuurstofdruk.
4. Stohlman e. a. (1954) en Schmid e. a. (1955) beschreven een patient met een open ductus Botalli en erythrocytose. De zuurstofsaturatie en zuurstofspanning in de arteria brachialis en in het beenmerg van het sternum waren normaal, in de arteria femoralis en in het beenmerg van het bekken daarentegen te laag. Bij microscopisch onderzoek van het goed geoxygeneerde sternale beenmerg bleek er een duidelijk versterkte erythropoese aanwezig met normoblasten hyperplasie.

Aan de hand van deze vier verschillende waarnemingen lijkt het voorkomen, of het in versterkte mate voorkomen, van een of meer erythropoese stimulerende factoren in het lichaam bij hypoxemie acceptabel.

De verhouding tussende zuurstofspanning van het bloed en de zuurstofvraag van de weefsels is, naar Jacobson e. a. (1956) menen, de prikkel voor vermeerderde of verminderde productie van deze erythropoese stimulerende factoren.

Bij verschillende proefdieren zijn deze factoren onder verschillende omstandigheden aangetoond, zoals na groot bloed-

verlies, bij anemie veroorzaakt door phenylhydrazine, na toediening van cobalt en na een verblijf in een omgeving met lagere atmosferische druk. Plasma of plasmaextracten en zelfs urine van deze dieren, ingespoten bij normale of speciaal voorbehandelde dieren gaf een verhoogde erythropoese.

Ook in het plasma van de mens zijn erythropoetische factoren aangetoond bij patiënten met ernstige bloedingen, bij erythrocytose en erythremia:

- a. het plasma van een vrouw, die 4 weken op een hoogte van 3500 meter verbleef, ingespoten bij normale konijnen, gaf een stijging van het hemoglobinegehalte en het erythrocytenaantal bij deze konijnen (Loeschke e. a. 1939);
- b. gewoon of verhit plasma van bergbewoners (3500 m) ingespoten bij ratten, gaf een stijging van reticulocyten en erythrocyten bij deze ratten (Biber 1957);
- c. Merino (geciteerd door Hurtado e. a. 1956) gaf gezonde personen 250-300 ml plasma van bergbewoners (4550 m) en zag reticulocytose optreden;
- d. filtraten van verhit plasma afkomstig van een patient met erythrocytose t. g. v. een aangeboren hartafwijking met hypoxemie en van een patient met een arterioveneus aneurysma van de rechter long met hypoxemie en erythrocytose gaf, ingespoten bij normale ratten, een sterk significante stijging van het aantal erythrocyten en reticulocyten en van de voorstadia van rode cellen in het beenmerg (Linman e. a. 1957).
- e. tenslotte: Hammarsten e. a. (1959) spoten, van 5 patienten met emphyseem (met hypoxemie, echter zonder erythrocytose) verhit en gedialyseerd plasma in bij ratten en zagen een significante stijging van het hemoglobinegehalte en erythrocytenaantal en eenzelfde neiging tot verhoging van de hematocriet. Het uitblijven van de erythrocytose bij deze patienten met hypoxemie bij longemphyseem is, volgens deze onderzoekers, niet te wijten aan een ontbreken of een tekort aan erythropoese stimulerende factoren, maar aan een verminderde gevoeligheid van het beenmerg voor deze factoren.

Welk orgaan of organen deze erythropoese stimulerende factoren produceren is nog steeds niet duidelijk. Extracten van longen, spieren, hersenen, pancreas, nieren, maagdarmkanaal, huid of erythrocyten van anemisch gemaakte dieren bleken geen stimulerende werking te hebben (Gordon 1959). De lever inactieveert mogelijk de erythropoese stimulerende factoren (Prentice e. a. 1957), doch vormt ze waarschijnlijk niet (Rambach 1957, Jacobson 1957).

Miltloze dieren hebben evenveel stimulerende factoren in het plasma (Mirand 1957), miltextracten geven geen verhoogde

erythropoese (Rambach 1957). Thymusextracten van anemische konijnen bevatten geen stimulerende factoren (Erslev 1957).

Noch röntgenbestraling, noch behandeling met stikstof-mosterd verminderde de hoeveelheid erythropoese stimulerende factoren in het plasma van anemisch gemaakte konijnen (Linman 1957, Erslev 1954), evenmin stimuleerden beenmergextracten van anemisch gemaakte konijnen de erythropoese (Erslev 1957, Gordon 1956, Rambach 1957).

Hoewel Contopoulos e. a. (1953, 1957) menen in hypophyse-extracten erythropoese stimulerende factoren te hebben aangetoond, is dit door andere onderzoekers niet bevestigd kunnen worden (Gordon 1959), terwijl hypophyseelose dieren op normale wijze, dus met versterkte erythropoese, reageerden op verlaagde atmosferische druk of bloedverlies.

Ook de bijniere, schildklier, gonaden en pancreas bleken niet van invloed op de vorming van erythropoese stimulerende factoren (Piliero e. a., geciteerd door Gordon 1959, en Fried e. a. 1956).

De laatste jaren is uit verschillende onderzoeken gebleken, dat de nier mogelijk een rol speelt in de productie, of activering, van de erythropoese stimulerende factoren.

Aanleiding tot deze onderzoeken waren de bekende verschijnselen van het optreden van een matige anemie bij chronische nieraandoeningen. (Desforges e. a. 1958, Loge e. a. (1958) en het voorkomen van erythrocytose bij niertumoren (Forssell 1958, Videbaek 1950, Bousser e. a. 1958 en Macrez e. a. 1958) en hydronephrose (Gardner e. a. 1958).

Bij dieren, waarbij men beide nieren had weggenomen, werden na een bloeding, na een cobaltinjectie of na een verblijf onder verlaagde atmosferische druk, veel minder of geen erythropoese stimulerende factoren gevonden. Dat dit niet het gevolg zou zijn van de toxische producten, welke in het lichaam komen na de nephrectomie, is gebleken uit de waarnemingen, dat dubbelzijdige ureteronderbinding bij dieren dezelfde stijging geeft van de toxische producten, maar deze dieren wel erythropoese stimulerende factoren in hun plasma hebben na de diverse bovengenoemde ingrepen (Jacobson e. a. 1957). Een afname van de erythropoese zag Naet (1958) bij honden, waarbij beide nieren waren weggenomen, maar in leven bleven door middel van peritoneaal lavage. Gedeeltelijk eenzijdige onderbinding van de vena renalis bij honden gaf na 8-12 weken erythrocytose met een gestegen hematocrietgehalte en bloedvolume (van Lessen 1958). Toch heeft Erslev (1958) de waarnemingen van Jacobson e. a. niet kunnen bevestigen.

Waar en op welke wijze de erythropoese stimulerende factoren worden gevormd in het lichaam is dus nog niet afdoende aangetoond.

Tenslotte: talrijke onderzoeken zijn verricht over de fysische en chemische eigenschappen van de erythropoese stimulerende factoren.

In zijn voortreffelijk overzicht over de erythropoese stimulerende factoren komt Gordon (1959) tot de conclusie, dat deze stoffen waarschijnlijk glycoproteïnen zijn met een laag moleculair gewicht, waaraan een actieve polypeptide groep gehecht is. Mogelijk is er één factor die de erythropoese productie stimuleert en een andere die de hemoglobinesynthese aanzet.

Voor verdere informatie over erythropoese stimulerende factoren zij ook verwezen naar de onlangs verschenen monografie van Stohlman (1959).

Samenvatting Hoofdstuk I

In dit hoofdstuk zijn de in de literatuur gevonden gegevens over het rode bloedbeeld, het bloedvolume, de erythropoese en hemolyse bij patiënten met hypoxemie verzameld en besproken. De oorzaken van de hypoxemie waren achtereenvolgens: verblijf op grote hoogte, het syndroom van alveolaire hypoventilatie, arterioveneuze aneurysmata van de long, aangeboren hartafwijkingen en diffuus longemphyseem.

Alle gegevens zijn nog eens bijeengezet in tabel 10 en in de fig. 33, 34 en 35.

Bij hypoxemie bij longemphyseem wordt dus geen erythrocytose gevonden, terwijl dit bij een overeenkomstige graad van hypoxemie t.g.v. andere oorzaken wel het geval is.

Tenslotte worden enige gegevens besproken over de wijze van ontstaan van erythrocytose bij hypoxemie, speciaal over de betekenis van de erythropoese stimulerende factoren, humorale stoffen welke zijn aangetoond in plasma, melk en urine.

	Hypoxemie bij				
	"bergbewoners"	het syndroom van alveolaire hypoventilatie	arterio-veneus aneurysma v.d. long	aangeboren hartafwijkingen	diffuus long- emphyseem
erythrocyten	+	+	+	+	= zelden +
hemoglobine	+	+	+	+	= " " +
hematocriet	+	+	+	+	dikwijls iets
plasma vol.	-(of =)	-of=	-of=	-of=	- of =
tot. erythrocyt. vol.	+	+	+	+	= of iets +
bloedvolume	+	+	+	+	-, = of iets +
M.C.V.	+	+	+	+	+
M.C.H.	+	=	+, =of-	+(=)	+
M.C.H.C.	=	-	=of-	-(=)	- of =
reticulocyten ‰	= of +	?	?	=	=
retic. absoluut	+	?	?	+	=
erythropoese beoor- deeld aan beenmerg	+	?	+	+	=
Fe ⁵⁹ T _{1/2}	+	?	?	+	= of + (?)
Plasmaijzer turnover	+	?	?	+	= of + (?)
Utilisatie	+	?	?	+	= of - (?)
Osm.resistentie	=	?	?	+	?
Serum bilirubine	+	?	?	+	=
Urobil.uitsch.faeces	+	?	?	+	?
Hem.index	=	?	?	=	?
Levensduur ery's	=	?	?	- (?)	= of - (?)
serumijzer	=	?	?	+ (?)	-, = of + (?)

Tabel 10
 + stijging - daling = normaal ? onbekend
 (?) gegevens dubieus of tegengestelde bevindingen

Tabel 10.
 Het rode bloedbeeld, het bloedvolume, de erythropoese en hemolyse bij patienten met hypoxemie t.g.v. verschillende oorzaken.
 The hematological data, blood volume, erythropoietic function and hemolysis in patients with hypoxemia due to different causes.

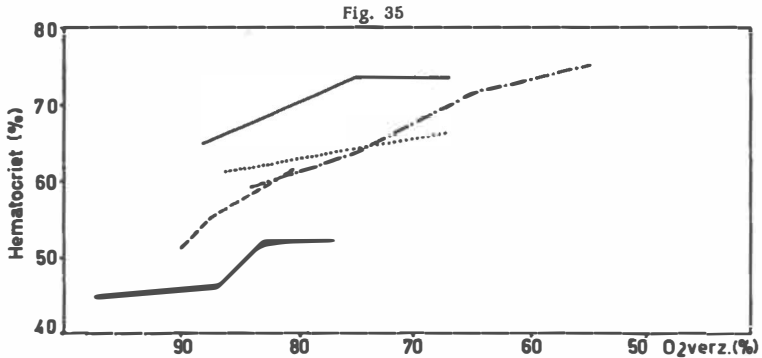
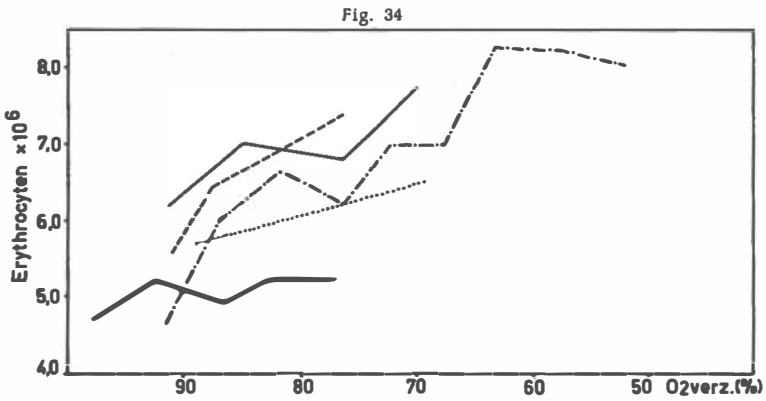
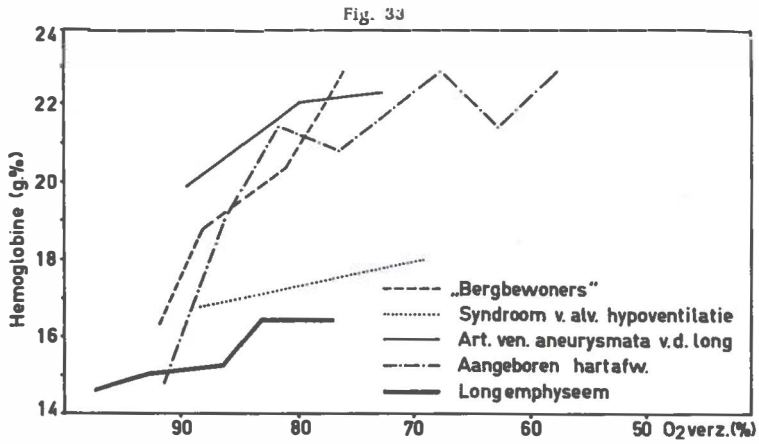


Fig. 33, 34 en 35: De arteriële zuurstofverzadiging en het hemoglobine gehalte, het erythrocytenaantal en de hematocriet bij gezonden of patiënten met hypoxemie t.g.v. verschillende oorzaken.

The arterial oxygen saturation and the hemoglobin concentration, the erythrocyte count and the hematocrit in normals or patients with hypoxemia due to different causes.

HOOFDSTUK II

DE MOGELIJKE OORZAKEN VAN HET ONTBREKEN VAN ERYTHROCYTOSE BIJ PATIENTEN MET HYPOXEMIE BIJ DIFFUUS LONGEMPHYSEEM.

Verschillende factoren zijn aangegeven als mogelijke oorzaken voor het ontbreken van erythrocytose bij patienten met hypoxemie bij longemphyseem. Voor ons onderzoek is het noodzakelijk deze oorzaken te kennen om na te gaan, in hoeverre deze storende factoren aanwezig zijn bij de door ons onderzochte patienten.

Daarnaast zijn er enkele afwijkingen, die als oorzaken voor het ontbreken van erythrocytose bij hypoxemische emphyseempatienten in de litteratuur niet als zodanig vermeld worden, maar ons inziens wel aandacht verdienen.

1. Te kortdurende of wisselende hypoxemie.

De verhoogde erythropoese als reactie op hypoxemie is direct, zoals gebleken is uit onderzoekingen bij personen die aankwamen op plaatsen, gelegen hoog boven zeeniveau. Toch is eerst na 10-14 dagen verblijf op grote hoogte een erythrocytose ontstaan equivalent aan die van de inwoners van deze plaatsen. (Reynafarje e. a. 1959, Huff e. a. 1951). Deze tijdsfactor zullen we dus in ons onderzoek moeten betrekken.

Daarnaast is het van belang te weten of de hypoxemie constant is. Taquini e. a. (1948), Stuart Harris e. a. (1957) en Simpson (1957) menen dat de wisselende graad van hypoxemie bij emphyseempatienten verantwoordelijk is voor het uitblijven van de erythrocytose.

Hurtado e. a. (1945) onderzochten 13 personeelsleden van een spoorwegmaatschappij die iedere 48 uur een traject bereiden van zeeniveau tot 4740 meter hoogte, vice versa. Ze vonden een stijging van erythrocyten, hemoglobine en hematocriet bij deze mensen, vooral duidelijk bij de personeelsleden met de meeste dienstjaren, maar de erythrocytose was minder uitgesproken dan bij de bergbewoners op 4740 meter hoogte.

We zullen bij onze patienten dus ook moeten nagaan in hoeverre de hypoxemie over een bepaald tijdsverloop constant is. Wilson e. a. (1951) betrokken deze factor in hun onderzoek en ook bij hun emphyseempatienten met constante hypoxemie vonden ze geen erythrocytose. Sluiter e. a. (1956) vonden bij een aantal patienten met hypoxemie bij longemphyseem, welke hypoxemie zeker gedurende 6 maanden bestond, zelfs anemie.

2. Verhoging van het hartminuutvolume.

McMichael beschreef dit voor het eerst bij patienten met longemphyseem (1946). Hij beschouwde deze verhoging van het hartminuutvolume als een compensatiemechanisme van het lichaam, waardoor, tengevolge van de versnelde verplaatsing van een volume-eenheid bloed, de weefsels toch voldoende zuurstof aangeboden kregen, ondanks de arteriële zuurstofonderverzadiging. Cournand (1950), Bolt (1954) en Taquini (1952) zijn dezelfde mening toegedaan. Ook zij vonden een goede correlatie tussen de stijging van het hartminuutvolume en de ernst van de arteriële hypoxie.

Daarentegen beschouwden Blount (1959), Brooks (1948), Borden e. a. (1950), Yu e. a. (1953), Vuylsteke e. a. (1953) en Wilson e. a. (1951) verhoging van het hartminuutvolume als een uitzondering. Ook Sluiter (1955) vond geen verhoogd hartminuutvolume bij emphyseempatienten met hypoxemie.

Het hartminuutvolume werd bepaald volgens de methode van Fick. Meestal is in de literatuur niet aangegeven of de verhoogde "cardiac output" het gevolg is van een verhoogde zuurstofopname of een verkleind arterio-veneus zuurstofverschil.

Harvey e. a. (1951) vonden een normaal arterio-veneus zuurstofverschil bij een deel van hun patienten met emphyseem met een verhoogd hartminuutvolume.

Mounsey e. a. (1952) vonden bij hun patienten hetzelfde. Zij schreven de verhoogde zuurstofopname toe aan een bemoeilijkte ademhaling tijdens het onderzoek en menen dat de uitdrukking verhoogd minuutvolume alleen dan gebruikt mag worden wanneer het arterio-veneuze zuurstofverschil is afgenomen.

Uit het onderzoek van Cherniack (1958) is gebleken dat het zuurstofverbruik van de ademhalingsspieren van emphyseempatienten aanzienlijk hoger is dan normaal, terwijl de "efficiency" van deze spieren verlaagd is.

De gegevens uit de literatuur laten ons dus geen definitieve conclusie toe betreffende het hartminuutvolume bij emphyseempatienten. Een verhoging, indien deze zou bestaan, zou mogelijk geheel of gedeeltelijk ook nog verklaard kunnen worden door een verhoogd zuurstofverbruik van de ademhalingsspieren.

Bij een onderzoek naar de oorzaken van het ontbreken van erythrocytose bij emphyseempatienten met hypoxemie lijkt het ons noodzakelijk ook het hartminuutvolume te betrekken, omdat verhoging hiervan een compensatiemechanisme voor de hypoxie kan zijn.

3. Veranderingen in hemoglobinestructuur en zuurstofcapaciteit.

Men zou zich kunnen voorstellen dat onder omstandigheden,

waarbij de zuurstofvoorziening van de weefsels te kort schiet, de zuurstofcapaciteit van het hemoglobine compensatoir zou toenemen.

Voorzover ons bekend hebben alleen Grant e. a. (1958) een onderzoek ingesteld naar het voorkomen van abnormale hemoglobinefracties bij emphyseempatienten en zoals eerder vermeld (Hoofdstuk I, § 5) zonder resultaat. Merkwaardig is de bevinding van Santenaise (1950), die bij een aantal asthmapatienten, zonder duidelijke anemie, tijdens de aanvallen de zuurstofcapaciteit van het bloed lager vond dan normaal, in sommige gevallen zelfs meer dan de helft verminderd.

Wanneer bij patienten met ernstig emphyseem de ventilatie zodanig gestoord is dat, naast hypoxemie, een hypercapnie ontstaat, zal door deze daling van pH en stijging van $p\text{CO}_2$ de zuurstof-hemoglobine dissociatiecurve naar rechts verschuiven, wat tot gevolg heeft dat, bij een gelijkblijvende $p\text{O}_2$, minder zuurstof aan hemoglobine gebonden kan worden.

4. Hypercapnie.

De hypercapnie wordt door Ratto e. a. (1955) aangeduid als een der oorzaken voor het ontbreken van erythrocytose bij hypoxemie bij emphyseem. Ze geven evenwel niet aan hoe het mechanisme zou zijn.

Wilson e. a. (1951) onderzochten zorgvuldig d. m. v. statistische analyse de hierboven door Ratto e. a. vermelde hypothese, maar konden deze niet ondersteunen.

Simpson (1957) en Hammarsten e. a. (1958) komen tot dezelfde mening aan de hand van de door hen verrichtte onderzoeken.

5. IJzerdeficiëntie.

Uit het voorgaande hoofdstuk is gebleken, dat bij patienten met hypoxemie t. g. v. andere oorzaken dan longemphyseem en bij wie géén erythrocytose optrad, dit meestal het gevolg was van een ijzertekort, hetzij door deficiënte voeding (bij aangeboren hartafwijkingen), hetzij door bloedingen (arterio-veneuze aneurysmata van de long).

a. Deficiënte voeding.

Een deficiënte voeding, die met name een tekort aan ijzer vertoont, zou volgens Wilson e. a. (1951) en Simpson (1957) niet de belangrijkste oorzaak zijn voor het ontbreken van de erythrocytose bij hypoxemie bij emphyseem, maar zal zeker kunnen vóórkomen, gezien de frequentie van gebrek aan ijzer in het algemeen. Toch kan dit tekort aan ijzer, juist door het veelvuldig voorkomen hiervan, de verschillen tussen de diverse groepen patienten met hypoxemie niet verklaren.

b. Resorptiestoornissen.

Hoewel mag worden verondersteld dat bij patienten met emphyseem de resorptie van ijzer uit het maagdarmkanaal niet gestoord is, zijn er toch enkele storende factoren mogelijk, waarmee in sommige gevallen rekening gehouden zal moeten worden.

Achloorhydrie kan volgens sommige auteurs de resorptie van ijzer uit het maagdarmkanaal belemmeren. Het is niet bekend of achloorhydrie meer voorkomt bij emphyseempatienten. Bovendien is uit het onderzoek van Donner (1956) gebleken, dat ondanks achloorhydrie, na perorale ijzer-toediening het plasmaijzergehalte tot hoge waarden kan stijgen.

Mucoviscoidosis is een aandoening bij kinderen, waarbij de viscositeit van het secreet uit exocriene klieren sterk is verhoogd, de pancreasfunctie is gestoord en de natrium- en chloorafscheiding in het zweet sterk is verhoogd. Bronchiëctasiën zijn een kenmerkend verschijnsel bij deze aandoening, de longfuncties zijn dikwijls ernstig gestoord (West e. a. 1954).

Verschillende formes frustes komen voor bij deze erfelijke aandoening, zoals di Sant'Agnese e. a. (1953) aantoonde. Bij 60 gezinsleden van 18 families met 20 kinderen met pancreasfibrose, werden 14 gezinsleden gevonden met hoge electrolytenuitscheiding, hiervan hadden er 6 chronische recidiverende luchtweginfecties, waarvan 3 eveneens emphyseem. Stoornissen in de pancreasfunctie werden bij deze 6 patienten niet gevonden. Deze bevindingen en de waarnemingen van West e. a. waren voor di Sant'Agnese e. a. (1959) aanleiding een aantal volwassen emphyseempatienten te onderzoeken: 5 van de 24 emphyseempatienten bleken een abnormaal hoge chloorconcentratie in het zweet te hebben en 4 van deze 5 patienten hadden ook een gestoorde resorptie van neutraal vet. De chloorconcentratie in het zweet werd normaal na een zoutloos dieet, dit was niet het geval bij de patienten met echte mucoviscoidosis. di Sant'Agnese e. a. menen, dat in sommige gevallen van longemphyseem bij volwassenen, formes frustes van mucoviscoidosis kunnen voorkomen, Baumgartner e. a. (1959) beschreven eveneens 2 volwassenen met deze aandoening.

Het lijkt ons van belang bij emphyseempatienten na te gaan of mucoviscoidosis, of formes frustes hiervan, voorkomt, daar mogelijk in deze gevallen, naast stoornissen in de vetresorptie, op den duur ook de ijzerresorptie in het gedrang kan komen.

Waarnemingen over stoornissen van de vetresorptie bij patienten met bronchiëctasiën werden ook door Eerland en Orie

(1958) vermeld. Bij 15 patienten verliep de vitamine A belastingcurve veel vlakker, terwijl de maximum waarden duidelijk lager waren dan normaal.

Toediening van oxytetracycline aan konijnen verhinderde de resorptie van ijzer uit het maagdarmkanaal. Stern e. a. (1954) schreven dit toe aan de veranderde darmflora. Werden enterococci en *Escherichia coli*, resistent voor het antibioticum, toegevoerd, dan werd de oraal toegediende dosis ijzer direct opgenomen in de circulatie. Daarde frequent recidiverende of chronische bronchitiden bij emphyseem het meest efficiënt bestreden kunnen worden met breed spectrum antibiotica, is het theoretisch denkbaar dat ook langs deze weg een stoornis in de ijzerresorptie ontstaat, waardoor een eventueel te verwachten erythrocytose kan uit blijven.

c. Occult en voortdurend bloedverlies.

Dit kan eveneens een oorzaak zijn van ijzerdeficiëntie. Dat deze oorzaak bij emphyseempatiënten aanwezig kan zijn, en zelfs in versterkte mate, moge blijken uit tabel 11 waarin de bevindingen van een aantal onderzoekers vermeld staan en waaruit blijkt, dat het maagdarmulcus bij emphyseempatiënten frequenter voorkomt dan bij patienten zonder longemphyseem.

Hypersecretie van de maagsappen door een gestegen CO_2 -gehalte van het bloed (Browne e. a. 1932) en stresswerking door de hypoxie (Levy 1958) zouden in combinatie acute ulcera kunnen veroorzaken, welke dan chronisch worden door verschillende oorzaken.

Tenslotte wijst Simpson (1957) erop dat bij ernstig zieke emphyseempatiënten met rechtsdecompensatie of een ernstige graad van hypoxemie ($< 70\%$) een verhoogde bloedingsneiging kan ontstaan t. g. v. een verlaagde prothrombine-activiteit. Bij 7 van de 26 patienten bij wie hij dit vond werd een nader onderzoek verricht en bleek deze afgenomen prothrombine-activiteit te berusten op een tekort aan factor VII. De combinatie van hypoxie en veneuze stuwung zou volgens Simpson de leverfuncties zodanig storen, dat dit tekort zou kunnen ontstaan.

Er zijn dus meerdere oorzaken aan te wijzen voor het ontstaan van ijzerdeficiëntie bij emphyseempatiënten, hetgeen ook tot uiting zal moeten komen in ons onderzoek naar het ontbreken van erythrocytose bij hypoxemie bij patienten met longemphyseem.

Auteur	Wijze van onderzoek	Aantal onderzochte patiënten met longemphyseem	% maagdarmulcera	Aantal onderzochte pat. zonder longemphyseem	% maagdarmulcera
Fulton (1953)	autopsy	42	18		meestal 1/3 van het percentage ulcera dat bij emphyseem pat. gevonden werd
Green e.a. (1952)	„	64	19		
	klinisch	72	19		
Lowell (1956)	„	25	24		
Latts e.a. (1956)	„	479	15.4		
	autopsy	107	27.1		
Flint e.a. (1958)	autopsy	24	41.6	64	4.7
	„	87	21	1037	1.6
Nafici (1959)	klinisch	680	38		
Levy (1958)	autopsy	801	30.7	164	20.5

Tabel 11

Het voorkomen van maag-darmulcera bij patiënten met diffuus longemphyseem (literatuurgegevens).

Gastric-intestinal ulcers in patients with chronic obstructive pulmonary emphysema (data from the literature).

6. Stoornissen in erythropoese en hemolyse t.g.v. medicamenteuze therapie.

Zoals boven reeds werd vermeld, zal, door de frequent voorkomende bronchusinfecten, bij veel emphyseempatienten herhaalde malen medicamenteuze therapie, in de vorm van chemotherapeutica of antibiotica noodzakelijk zijn.

Aplastische en hemolytische anemieën na gebruik van sulfa-preparaten zijn beschreven, evenals aplastische anemie na toediening van streptomycine, oxytetracycline, chlortetracycline en vooral chloramphenicol (Wintrobe 1956). Vrijwel steeds zijn dit ernstige toestanden met een duidelijke anemie. Het is ons niet bekend, of een langdurige lichte remming van de erythropoese ook een gevolg kan zijn van deze medicamenten. Chloramphenicol, gedurende lange tijd toegediend aan apen, bleek geen storende invloed te hebben (Saslaw e. a. 1954).

Uit een onderzoek van Saidi e. a. (1960) bleek echter, dat tijdens chloramphenicoltoediening in een hoge dosering, ± 2.5 tot 6 gram per dag, wel degelijk de erythropoese gestoord werd.

Publicaties over A.C.T.H. of bijnierschorssteroiden als oorzaak van aplastische of hemolytische anemie, zijn ons niet bekend. Het recidiveren van oude (en ontstaan van nieuwe?) maagdarmulcera bij deze vorm van therapie is daarentegen een bekende complicatie.

Ook de diverse symptomatica zullen, hoewel waarschijnlijk niet belangrijk, hier een punt van overweging kunnen zijn.

Hoewel in het individuele geval de mogelijkheid bestaat dat het uitblijven van erythrocytose bij hypoxemie bij longemphyseem een gevolg kan zijn van een stoornis in de erythropoese of hemolyse t.g.v. een bepaalde medicamenteuze therapie, lijkt het toch zeer onwaarschijnlijk dat dit dikwijls het geval zal zijn.

7. Infectie-anemie.

Ratto e. a. (1955), Platts e. a. (1957), Schlomka e. a. (1958), Sluiter (1955) en Simpson (1957) vermoeden dat de recidiverende of chronische bronchusinfecties bij de hypoxemische emphyseempatienten een belangrijke, zo niet de belangrijkste, oorzaak is voor het ontbreken van erythrocytose bij deze patienten. Wilson e. a. (1951) vonden bij 8 patienten met ernstig longemphyseem een serumijzergehalte dat gemiddeld lager lag dan bij normalen en naar analogie van deze bevinding bij patienten met chronische infecties, menen ze, dat er bij hun patienten door de invloed van chronische bronchusinfecties geen erythrocytose is ontstaan.

Simpson vond bij 4 emphyseempatienten voor en na een bron-

chusinfectie een normaal serumijzergehalte, terwijl dit tijdens deze infectie duidelijk verlaagd was.

De anemie bij chronische infecties en ontstekingsprocessen is zeer uitvoerig bestudeerd door Cartwright en Wintrobe en hun medewerkers in Amerika en door de groep van Heilmeyer in Europa. De eersten gaven in 1952 een uitvoerig overzicht van hun bevindingen, waarvan echter later enkele waarnemingen niet juist bleken en moesten worden gecorrigeerd. Heilmeyer e. a. gaven in 1958 een samenvatting van hun onderzoeken en conclusies.

De infecties, in de loop waarvan deze anemie ontstaat, zijn van velerlei aard, meestal ernstige, bacteriële, koorts verwekkende ontstekingen en de graad van de anemie correleert met de ernst van de infectie, maar komt eerst tot uiting wanneer de infectie reeds enige tijd heeft bestaan. Na een "aplastische phase" wordt een evenwicht bereikt tussen bloed aanmaak en afbraak, waarbij de anemie stationnair blijft.

De anemie is meestal niet van ernstige aard, meestal normochroom en normocytair, soms licht hypochroom en microcytair. Duidelijke afwijkingen van de rode reeks in het beenmerg worden vrijwel niet gezien.

Het serumijzergehalte en de ijzerbindingscapaciteit van het serum zijn verlaagd, de saturatie van het plasmatransferrine is meestal ook verlaagd.

De resorptie van ijzer uit het maagdarmkanaal is waarschijnlijk verhoogd. De excretie van ijzer is zeker niet groter dan normaal.

Merkwaardig is de vrijwel constant waargenomen verhoging van het serumkopergehalte. De betekenis hiervan is duister.

Het ijzermetabolisme. Cartwright e. a. waren oorspronkelijk van mening dat bij infectietoestanden het plasmaijzer in mindere mate dan normaal naar het beenmerg zou gaan en een groter deel naar de andere weefsels, terwijl daarnaast de ijzerinbouw in het hemoglobinemolecuul vertraagd en verminderd zou zijn. Tot deze conclusie kwamen zij na een proefopstelling, waarbij gebruik gemaakt werd van radio actief ijzer. Naderhand, toen radio-actiefijzer met een hogere specifieke activiteit gebruikt kon worden, bleek dat een groot deel van het ingespoten ijzer bij de vroegere onderzoeken niet aan het transferrine gebonden was geweest. Hun mening werd gecorrigeerd nadat in latere onderzoeken was gebleken dat het ijzer juist wel snel uit het plasma naar het beenmerg gaat en geïncorporeerd wordt in de erythrocyten (Bush e. a. 1956). Heilmeyer e. a. (1958) vinden bij ernstige infecties ook de plasmaijzer turnover verhoogd, maar de incorporatie lager dan normaal.

Uit hun experimentele onderzoeken komen Freireich e. a.

(1957) tot de conclusie, dat bij ontstekingen de utilisatie van het aan transferrine gebonden Fe^{59} normaal is of iets verlaagd. De reutilisatie van het ijzer uit afgebroken erythrocyten is echter duidelijk gestoord en ze menen, dat er bij infecties een stoornis bestaat, waarbij minder ijzer uit de weefsels, welkijzer afkomstig is van afgebroken erythrocyten, ter beschikking komt voor het plasmatransferrine, resulterend in een laag plasmaijzergehalte en anemie.

Naast deze stoornissen in het ijzermetabolisme bij chronische infectietoestanden blijkt ook de levensduur van de erythrocyten in het algemeen verkort te zijn, echter meestal niet in ernstige mate. (Gsell e. a. 1956, Freireich e. a. 1957, Keiderling e. a. 1956 en Heilmeyer 1958).

Opmerkelijk is de mening van Böttner e. a., dat de overlevingsduur van de erythrocyten bij patienten met tuberculose meest alleen dan verkort zou zijn, wanneer naast de tuberculose ook andere infecties aanwezig zijn.

Bij chronische infectietoestanden blijkt dus een stoornis in het ijzermetabolisme aanwezig, waarbij minder ijzer beschikbaar komt voor de erythropoese, aangezien er meer ijzer wordt opgeslagen in de cellen van het R. E. S. van lever en milt. Het is dubieus of de erythropoese gestoord is. De levensduur van de erythrocyten is meestal licht verkort.

Het is niet geheel duidelijk welke de zin is van deze veranderingen in de ijzerstofwisseling. Heilmeyer e. a. (1958) komen tot de veronderstelling, welke Cartwright e. a. (1952) ook reeds opperden, dat het ijzer, meest in de R. E. S. cellen opgeslagen in de vorm van hemosiderine, een belangrijke rol speelt in het verdedigingsmechanisme van het lichaam tegen de infectie. Het blijft de vraag of dit een zelfstandig werkend mechanisme is of een reactiepatroon, in werking gesteld door bijnierschorssteroiden, welke, onder invloed van de infectie, in verhoogde mate worden afgescheiden.

Het is onbekend hoe de ijzerstofwisseling is bij de chronische, echter meestal niet ernstige en levensbedreigende, bronchusinfecties.

Hammarsten e. a. (1958) vonden bij hun patienten met hypoxemie bij emphyseem geen verlaagd serumijzergehalte, het aan transferrine gebonden radio-actief ijzer verdween niet sneller uit de bloedbaan en de levensduur van de erythrocyten was niet verkort. Alleen de afname van de utilisatie komt overeen met de bevindingen bij infectieanemie. Ze menen dat de chronische infecties wel een rol kunnen spelen, maar dat dit niet de enige oorzaak kan zijn van het ontbreken van de erythrocytose bij deze patienten. Er moet echter vermeld worden dat Hammarsten e. a. hun onderzoek eerst instelden, nadat een eventueel complicerende infectie en decom-

pensatie bestreden was, zodat het dus de vraag is of hun conclusies juist zijn.

Gelpi e. a. (1959) vonden bij 8 patienten met hypoxemie bij emphyseem: grote variaties in het serumijzergehalte, geen afgenomen ijzerbindingscapaciteit van het plasma, bij 6 patienten een verhoogde plasmaijzer turnover en bij 3 patienten een verlaagde Fe^{59} utilisatie. Bij 6 van de 7 onderzochte patienten was de overlevingsduur van de erythrocyten verkort. En ze menen: "there is no evidence to suggest that these patients have a defect in iron utilization comparable to that seen in patients with chronic infection".

Daarentegen vonden Tura e. a. (1960), bij hun onderzoek van 15 patienten met hypoxemie bij emphyseem, bij 10 patienten met een afwijkende erythropoese en overlevingsduur van de erythrocyten, tekenen van ijzerdeficiëntie of infectie of beide afwijkingen, terwijl deze bijzonderheden bij 5 patienten met normale erythropoese en normale overlevingsduur van de erythrocyten niet werden gevonden.

Ons inziens zal, bij een onderzoek naar de oorzaken van het ontbreken van erythrocytose bij hypoxemie bij emphyseem, zeker de rol van het chronisch bronchusinfect moeten worden bekeken.

8. Functionele veranderingen in het endocrine systeem.

Zoals boven werd vermeld, moet de mogelijkheid worden overwogen, dat het ontstaan van infectieanemie het resultaat kan zijn van een veranderd ijzermetabolisme via een veranderde productie van bijnierschorssteroiden.

Israëls (1952) vond bij asthmapatienten een te lage uitscheiding van hormoonmetabolieten in de urine. Bij het optreden van bronchusinfecties bleek de uitscheiding van de metabolieten te stijgen. Deze stijging ging vaak gepaard met een klinische verbetering.

Hieruit, en ook onder andere omstandigheden, bleek meermaals een parallel gaan van de activiteit van het hypofyse-bijniersysteem met de graad van benauwdheid van de asthmapatienten, zodat hiervan een causaal verband mocht worden gesproken.

Gezien de nauwe relatie tussen asthma bronchiale en emphyseem (waarbij we de eerste aandoening bij het stijgen van de leeftijd dikwijls zien overgaan in de tweede), de hierboven vermelde bevindingen van Israëls en het voorkomen van lichte anemiën bij hypofuncties van diverse endocrine organen (Wintrobe 1956) zouden we ons kunnen afvragen, in hoeverre eventueel voorkomende stoornissen in het endocrine systeem bij emphyseempatienten verantwoordelijk zijn voor het uit-

blijven van erythrocytose, wanneer er een hypoxemie bij deze patienten is ontstaan.

9. Het ontbreken van erythropoese stimulerende stoffen.

Het ontbreken van deze stoffen of, indien wel aanwezig, het uitblijven van een reactie van het lichaam op deze erythropoese stimulerende stoffen, zou bij emphyseempatienten met hypoxemie een verklaring kunnen zijn voor het ontbreken van erythrocytose.

Voor zover ons bekend hebben alleen Hammarsten e. a. (1959) in deze een onderzoek ingesteld. Zij vonden bij patienten met hypoxemie bij emphyseem (zonder erythrocytose!) méér erythropoese stimulerende stoffen in het plasma dan bij normalen. Zij komen tot de conclusie dat er bij deze patienten een refractair beenmerg aanwezig is.

Samenvatting Hoofdstuk II.

In dit hoofdstuk hebben we een overzicht gegeven over de in de litteratuur genoemde oorzaken van het ontbreken van erythrocytose bij hypoxemie bij emphyseempatienten. Enkele oorzaken, welke niet als zodanig in de litteratuur werden genoemd maar ons inziens wel aandacht verdienen, zijn eveneens vermeld.

De in negen afzonderlijke paragrafen besproken oorzaken waren:

1. Te kortdurende of wisselende hypoxemie.
2. Een verhoging van het hartminuutvolume.
3. Veranderingen in de hemoglobinestructuur en/of zuurstofcapaciteit.
4. Hypercapnie.
5. IJzerdeficiëntie door:
 - a. deficiëntie voeding;
 - b. resorptiestoornissen;
 - c. chronisch (occult) bloedverlies.
6. Medicamenteuze therapie.
7. Infectieanemie.
8. Veranderingen in de functies van het endocrine systeem.
9. Stoornissen in de humorale regeling van de erythropoese.

Bij de door ons onderzochte patienten met hypoxemie bij emphyseem, die beschreven zullen worden in hoofdstuk IV, zal ook gelet moeten worden op het voorkomen van deze mogelijke oorzaken van het ontbreken van de erythrocytose.

EIGEN ONDERZOEK

HOOFDSTUK III

GEBEZIGDE ONDERZOEKMETHODEN.

1. *Inleiding.*

Zoals in de inleiding werd betoogd, was het de opzet van ons onderzoek na te gaan, waarom bij patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem geen erythrocytose optreedt.

Bij een aantal patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem werd een onderzoek ingesteld naar de erythropoese en hemolyse en werd nagegaan in hoeverre de in hoofdstuk II genoemde factoren, die de ontwikkeling van erythrocytose konden tegengaan, aanwezig waren.

Het leek ons wenselijk ook bij enkele patienten met hypoxemie t. g. v. andere oorzaken dan longemphyseem, een onderzoek in te stellen naar de erythropoese en hemolyse.

Om redenen die later zullen blijken, was het nodig eveneens een dergelijk onderzoek in te stellen bij een aantal patienten met chronische bronchusinfecties zonder hypoxemie. Bij de bestudering van de erythropoese en hemolyse werd gebruik gemaakt van respectievelijk radioactief ijzer (Fe^{59}) en radioactief chroom (Cr^{51}). Daar deze methodieken in onze kliniek nog niet eerder gebruikt waren, was het noodzakelijk deze toe te passen op een aantal gezonde personen en de verkregen uitkomsten te vergelijken met de gegevens uit de literatuur.

Wil men de gegevens, verkregen uit bovengenoemde onderzoeken, juist interpreteren, dan zal het vóór alles nodig zijn, in kort bestek, maar zo volledig mogelijk, een overzicht te geven over de aandoeningen van de patienten welke men onderzocht heeft, waarbij deze aandoeningen zo volledig mogelijk gedefinieerd moeten worden. Toch dienen we ons steeds bewust te zijn dat o. i. v. wisselende factoren als van zuurstofsaturatie, longfunctie en bacteriële infectie, de aandoening zal variëren en er vrijwel steeds sprake is van een momentopname, wanneer de aandoening en meer nog de ernst van de aandoening wordt vastgesteld.

Bij het beschrijven van de gegevens verkregen uit ons onderzoek, hetgeen zal volgen in hoofdstuk IV, hebben we getracht het volgende schema aan te houden:

1. Typering van de aandoeningen van de onderzochte groep patienten d. m. v. anamnese, fysisch-laboratorium- (o. a. longfuncties en sputumbacteriologie) en röntgenologisch onderzoek.

2. Beschrijving van de gegevens, verkregen uit het gewone hematologische onderzoek.
3. Beschrijving van de gegevens, verkregen uit het onderzoek van erythropoese en hemolyse.
4. Bij de groep emphyseempatienten werd nagegaan in hoeverre de in de literatuur vermelde factoren voorkwamen, welke als oorzaken van het ontbreken van erythrocytose werden genoemd.

Ook bij het beschrijven van de gebezigde onderzoeksmethoden hebben we dit schema aangehouden.

2. Algemeen.

Alle patienten waren tijdens het onderzoek opgenomen. Het merendeel van de patienten was reeds poliklinisch bekend, enkele patienten waren vroeger al eens opgenomen geweest.

Anamnese en fysisch onderzoek.

De auto- en familieanamnese werd opgenomen en de gegevens van het fysisch onderzoek werden genoteerd.

Röntgenologisch onderzoek.

Iedere patient werd doorgelicht. Een thoraxfoto werd gemaakt en beoordeeld. Van enkele patienten was een aanvullend röntgenologisch onderzoek in de vorm van planigrafie noodzakelijk.

Onderzoek van de bovenste luchtwegen.

De K. N. O.-arts onderzocht, op ons verzoek, alle patienten om eventuele afwijkingen van neus- en bijholten op te sporen. Dikwijls werd een nader röntgenologisch onderzoek (Lilienfeldfoto) ingesteld en was kaakpunctie noodzakelijk.

Bronchografie.

Was bij een vroeger onderzoek nog geen bronchografisch onderzoek verricht, werd dit voor nadere diagnostiek nodig geacht en lieten de longfuncties dit toe, dan werd alsnog een bronchografisch onderzoek ingesteld^{*)}.

Circulatietijd.

De arm-tongtijd werd bepaald d. n. v. een snelle intraveneuze injectie van 5 ml magnesiumsulfaat 15 %. Als normaalwaarde

^{*)} Prof. Dr. E. Huizinga en medewerkers danken wij voor het verrichten van deze onderzoeken.

wordt door van Buchem (1947) opgegeven 12 tot 18 seconden, door Tarr e. a. (1932) 10 tot 16 seconden. Wij hebben de indruk dat bij een ingeperkt longvaatbed, zoals dat bij emphyseem gecompliceerd door fibrotische processen dikwijls wordt gevonden (Sluiter 1955), de circulatietijd meestal beneden de 12 seconden ligt.

Electrocardiogram.

In alle gevallen werd minstens eenmaal electrocardiografisch onderzoek verricht, waarbij drie standaardafleidingen (I, II en III), drie unipolaire extremiteitenafleidingen (aVR, aVL en aVF) en de unipolaire precordiale afleidingen V₁, V₂, V₄ en V₆ werden vastgelegd.

Eosinophiele granulocyten.

De eosinophiele granulocyten in het perifere bloed werden bij vrijwel alle patienten nuchter en onder basale condities geteld. Het was niet mogelijk rekening te houden met eventuele seizoeninvloeden. Aantallen eosinophiele leucocyten tot 250 per mm³ werden in navolging van Veening (1958) beschouwd als normaal.

Allergie-onderzoek.

Bij alle patienten werd een allergie-onderzoek ingesteld d. m. v. cutane en intracutane tests en zonodig door inhalatie van de allergenen op de wijze zoals door ten Cate (1954) beschreven.

Arteriële zuurstofverzadiging.

Het arteriële bloed werd verkregen door punctie van de arteria brachialis of van de arteria radialis. Het bloed werd opgevangen in een geheel glazen spuit, waarvan de schadelijke ruimte was opgevuld met een heparineoplossing en waarin zich een metalen plaatje of een glasparel bevond voor het mengen. De zuurstofverzadiging werd gemeten met de haemoreflector volgens Brinkman.

Aangezien in het gebied van 50 tot 100% HbO₂ het verband tussen de logarithme van de hoeveelheid gereflecteerd licht en de zuurstofverzadiging bij benadering een rechte lijn is, werd het percentage geoxygeneerd hemoglobine als volgt berekend:

$$\% \text{HbO}_2 = \frac{B - R}{O - R} \times 100,$$

waarin B, O en R de logarithmen zijn van het gereflecteerde

licht van respectievelijk het te meten bloed, het te meten bloed na volledige oxygenatie en het te meten bloed na volledige reductie. Voor een nauwkeurige meting van de zuurstofverzadiging is het noodzakelijk van elk monster bloed het oxy- en reductiepunt te bepalen.

Voor nadere gegevens betreffende de reflectiemethodiek zij verwezen naar de monografie van Zijlstra (1951).

Arteriële koolzuurspanning.

De partiële koolzuurspanning van het arteriële bloed werd uit de alkalireserve en pH berekend m. b. v. de formule van Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK}^1 \log \frac{(\text{BHCO}_3)}{(\text{HHCO}_3)}$$

waarin pK^1 een constante is.

Normaal ligt de pCO_2 van het arteriële bloed tussen 35 en 45 mm Hg.

De alkalireserve werd bepaald volgens de methode van Van Slyke (Gorter en de Graaff 1955, normaalwaarden 58 ± 7 vol. % CO_2).

De pH van het arteriële bloed werd gemeten met een elektrische Beckman pH-meter, model G, waarna gecorrigeerd werd op 37°C . Normaalwaarden pH: 7.35 - 7.45.

Longfunctie-onderzoek.

Op welke wijze en met welke apparatuur bij onze patienten het spirografisch onderzoek werd verricht, is reeds door Geelen (1957) en Tammeling (1958) beschreven.

Dit onderzoek betrof de bepalingen van:

1. *"Statische longvolumina"*.

De "statische" longvolumina: totale capaciteit (TC), vitale capaciteit (VC), residuaal volume (RV) en functionele residuaal capaciteit in rust (FRCr).

2. *"Dynamische longvolumina"*.

De "dynamische" longvolumina: functionele residuaal capaciteit bij hyperventilatie (FRCh), een -secondewaarde of een -secondecapaciteit bij expiratie (SCe) en het maximum ademminuutvolume (MAMV) bij een voorgeschreven frequentie van omstreeks 30 per minuut.

3. *Pharmaca en longfuncties.*

De veranderingen van de vitale capaciteit en een-seconde-capaciteit 10 minuten na het toedienen van 0.3 mg adrenaline subcutaan en 30 minuten na een intramusculaire injectie van 25 mg thiazinamidum (Multergan) werden bepaald. Deze wijze van onderzoek is uitvoerig door Booy-Noord e. a. (1957) beschreven.

De veranderingen in de longfuncties na intraveneuze toediening van acetylcholine en histamine werd bij de meeste patienten wel nagegaan, doch meestal niet in de periode waarin we ons onderzoek verrichtten. We hebben er dan ook van afgezien deze waarnemingen te vermelden.

Met het onderzoek naar de gevoeligheid van de bronchiaalboom d. m. v. verstuiven van variërende hoeveelheden histamine of acetylcholine werd eerst een aanvang gemaakt in de loop van ons onderzoek, zodat slechts enkele patienten op deze wijze werden onderzocht en we deze waarnemingen ook niet hebben vermeld.

De verschillende gegevens, verkregen uit het spirografisch onderzoek, werden vergeleken met de normaalwaarden zoals deze door Tammeling (1960) worden vermeld.

4. *Stikstofuitwascurve.*

Bij een deel van de patienten werd de kwaliteit van de ventilatie gemeten m. b. v. de z. g. stikstofuitwascurve volgens de methode van Lundin (1953)*). Bepaald werd het aantal ademhalingen (met zuurstof) waarna $97\frac{1}{2}\%$ stikstof was uitgewassen. Bij gezonde personen bleek dit aantal ademhalingen meestal kleiner te zijn dan 25-30. De hoeveelheid stikstof gemeten in de uitademingslucht na iedere vijfde expiratie, werd op semilogaritmisch papier uitgezet. Bij een normale, gelijkmatige ventilatie is de curve door deze punten rechtlijnig, bij een ongelijkmatige ventilatie wordt daarentegen een gebogen lijn gevonden.

5. *Longmechanica.*

Evenals de stikstofuitwascurve, werd in de loop van ons onderzoek op de longfunctieafdeling het z. g. volumedrukdiagram ingevoerd, zodat het ook mogelijk was met deze methodiek de longmechanica van een deel van onze patienten te onderzoeken*). Donleben (1959) heeft in onze kliniek bij

*) Bij de bepaling van de stikstofuitwassing werd gebruik gemaakt van de Nitrograaf van Godart en de Omniascriptor. Het onderzoek van de longmechanisme werd verricht met de door Slagter en Heemstra ontworpen Lode-P/V Recorder SH-57.

een aantal normalen de elastance en visceuze ademarbeid bepaald. Hij vermeldt als normale waarden voor de elastance:

bij vrouwen 6.3 ± 1.62 cm H₂O/l

bij mannen 4.8 ± 1.77 cm H₂O/l

Voor de visceuze ademarbeid geeft Donleben de volgende normaalwaarden aan:

frequentie per minuut	ademvolume in cc	visceuze ademarbeid in gr. cm per cc	
		gemiddelde waarden	bovengrens van normaal
15	600	1.4	2.1
40	600	2.9	4.4
15	1000	3.1	4.6
40	1000	7.3	10.9

3. *Onderzoeksmethoden voor het normale hematologisch onderzoek.*

Hemoglobine.

Het hemoglobinegehalte van het bloed werd bepaald volgens de cyaanmethemoglobinemethode.

Als normaalwaarden wordt door Wintrobe aangegeven:

voor mannen $16 \text{ g\%} \pm 2$

voor vrouwen $14 \text{ g\%} \pm 2$

Erythrocyten.

De erythrocyten werden geteld met de telkamer volgens Bürker.

normaalwaarden voor mannen 5.4 ± 0.8 miljoen

voor vrouwen 4.8 ± 0.6 miljoen

Hematocriet.

De hematocriet werd bepaald met de microhematocrietmethode (Strumia e. a. 1954). Het bloed werd meestal verkregen uit een vingerprik. Soms uit een monster ongestuwd veneus bloed, onstolbaar gemaakt met het door Heller en Paul (1934) aangegeven mengsel van kalium- en ammoniumoxalaat.

Normaalwaarden bij 9 gezonde vrouwen: 35 - 40%, gemiddeld 38.4%.

Normaalwaarden bij 11 gezonde mannen: 40.5 - 48 %, gemiddeld 44 %.

M. C. V.

Het gemiddelde celvolume van de erythrocyt werd berekend uit de formule van Wintrobe.

$$\frac{\text{hematocriet in ml per 1000 ml bloed,}}{\text{aantal erythrocyten per mm}^3}$$

normaalwaarde $87 \mu^3$ ($82 - 92 \mu^3$).

M. C. H.

De gemiddelde hoeveelheid hemoglobine per erythrocyt kan volgens Wintrobe berekend worden uit de formule:

$$\frac{\text{hemoglobine in gram per 1000 ml bloed,}}{\text{aantal erythrocyten per mm}}$$

normaalwaarde $29 \gamma\gamma$ ($27 - 31 \gamma\gamma$).

M. C. H. C.

De gemiddelde concentratie hemoglobine per rode cel werd berekend uit de formule (Wintrobe):

$$\frac{\text{hemoglobine in gram per 100 ml bloed} \times 100,}{\text{hematocriet in ml per 100 ml bloed}}$$

normaalwaarde 34% ($32 - 36\%$).

Doorsnede erythrocyten.

De diameter van de erythrocyten werd bepaald m.b.v. de diffractiemethode, normaalwaarden $6.9 - 7.8 \mu$.

Wij vonden bij 9 gezonde vrouwen gemiddeld: 7.10μ ($6.9 - 7.24 \mu$); bij 11 gezonde mannen gemiddeld: 7.14 ($6.94 - 7.4 \mu$).

Serumijzer.

Het serumijzer werd bepaald volgens de gewijzigde methode Heilmeyer en Plötner (1937), normaalwaarde volgens deze methodiek: $80 - 170 \gamma\%$.

Wij vonden bij 11 gezonde mannen gemiddeld: $152 \gamma\%$ ($115 - 192 \gamma\%$); bij 2 gezonde vrouwen: 134 en $205 \gamma\%$.

Latente ijzerbindingscapaciteit.

De latente ijzerbindingscapaciteit van het serum werd bepaald volgens de methode van Rath en Finch (1949). De normale waarden liggen volgens deze auteurs tussen 150 en $300 \gamma\%$, bij vrouwen gemiddeld: $194 \gamma\%$, bij mannen gemiddeld: $205 \gamma\%$.

Wij vonden bij 11 gezonde mannen gemiddeld: $195 \gamma\%$ ($150 - 300 \gamma\%$); bij één gezonde vrouw $150 \gamma\%$.

Bloedvolume.

Het plasmavolume werd bepaald met Evans blue zoals beschreven door Gibson e. a. (1937). Na intraveneus inbrengen van 5 cc Evans blue-oplossing werden monsters bloed afgenomen na 10, 20 en 45 minuten, de gevonden waarden uitgezet op semilogaritmisch papier en na extrapolatie werd het plasmavolume berekend.

Op dezelfde wijze was het mogelijk na injectie van een bepaalde hoeveelheid met radioactief ijzer gemerkt plasma, het plasmavolume te berekenen.

Beide methoden werden tezelfdertijd toegepast, waardoor controle op de gevonden waarden mogelijk was en tegelijk een beeld verkregen werd van de binding van het radioactieve ijzer aan het transferrine.

Het bloedvolume werd berekend uit het plasmavolume met de formule:

$$\frac{\text{plasmavolume}}{100 - (\text{hematocriet} \times 0,91)} \times 100$$

De veneuze hematocriet werd door vermenigvuldiging met 0,91 gecorrigeerd tot lichaamshematocriet (Chaplin 1953).

Bij 4 gezonde mannen vonden we een plasmavolume van 2430 tot 2900 ml (gemiddeld 2718) met Evans blue en met radioactief ijzer van 2460 tot 2910 ml (gemiddeld 2727). Bij één gezonde vrouw was het plasmavolume, met Evans blue gemeten, 2410 en met Fe^{59} , 2100 ml.

Het bloedvolume bij de 4 mannen met Evans blue bepaald, varieerde van 4430 tot 5130 ml (gemiddeld 4632) of per m^2 lichaamsoppervlak van 2243 tot 2560 ml (gemiddeld 2451). Bij één vrouw was het bloedvolume 3740 ml of 2400 ml per m^2 lichaamsoppervlak.

4. Onderzoekmethoden voor de aanmaak en afbraak van de rode bloedlichaampjes.

De aanmaak van de rode bloedlichaampjes.

Met drie methoden hebben we getracht een indruk te krijgen over de erythropoese:

- telling van het aantal reticulocyten in het perifere bloed;
- microscopisch onderzoek van het beenmerg;
- onderzoek met radioactief ijzer, Fe^{59} .

Gebleken is dat de uitkomsten, met deze drie methoden verkregen, met enige reserve moeten worden bekeken, met name het onder a en b genoemde.

a. Het aantal reticulocyten in het perifere bloed.

Wanneer de aanmaak en afbraak van de rode bloedlichaampjes in het lichaam in evenwicht zijn en wanneer alle erythrocyten, of een constant percentage hiervan, het beenmerg als reticulocyten verlaten en deze reticulocyten een constante levensduur hebben, kan het aantal reticulocyten in het perifere bloed gebruikt worden als maatstaf voor de aanmaak van de erythrocyten. Het is echter de vraag of steeds aan deze voorwaarden is voldaan. Wintrobe (1956) meent dat slechts een deel van de erythrocyten als reticulocyten in het perifere bloed komen, behalve in enkele pathologische omstandigheden. De levensduur van de reticulocyten wordt wisselend opgegeven van 11 tot 120 uur (Baar e. a. 1943, Young 1945). Tenslotte blijkt het aantal reticulocyten, welke normaal in het perifere bloed worden gevonden, nogal aanzienlijk te kunnen verschillen. Wintrobe (1956) meent dat dit aantal gewoonlijk varieert van 5 tot 15‰.

Ondanks deze bezwaren is het toch wel mogelijk een indruk te krijgen over de erythropoese aan de hand van het aantal reticulocyten in het perifere bloed.

Wel is het van voordeel de reticulocytenaantallen aan te geven in absolute getallen, daar bij vergelijking de promille's van gelijke waarde kunnen zijn, in absolute waarden uitgedrukt echter duidelijk verschillend. Een nadeel hierbij is dat de tellingsfouten groter kunnen worden.

Gevolgdde methodiek: kleuring volgens Heilmeyer (Gorter en de Graaff 1956). Steeds werden 1000 cellen geteld. Normaalwaarden 0 - 15‰.

Bij 19 normalen (8 vrouwen en 11 mannen) vonden wij een gemiddelde van 7.6‰ (4 - 14)‰.

b. Microscopisch onderzoek van het beenmerg.

Al naar het voorkomen van meer of minder jonge rode cellen in het beenmerg is het mogelijk zich een beeld te vormen van de erythropoese.

Verschillende bezwaren kleven ook aan deze methodiek: de bijmenging van perifere bloed is een onzekere factor en het is de vraag of het verkregen deel van het beenmerg een afspiegeling is van de activiteit van het beenmerg in andere delen van het lichaam.

Methodiek: het beenmerg werd d. m. v. punctie uit het sternum verkregen, uitgestreken op een objectglas en gekleurd volgens Giemsa-May Grönwald. Vervolgens werden 500 cellen geteld en gedifferentieerd naar witte en rode cellen. De verhouding tussen witte en rode reeks, de z. g. $\frac{M}{E}$ ratio, welke volgens Wintrobe varieert van 3 tot 4, werd berekend.

c. Onderzoek met radioactief ijzer, Fe⁵⁹.

Was het met de twee hiervoor genoemde methodieken slechts mogelijk een min of meer duidelijk beeld te verkrijgen over de kwaliteit van de erythropoese, met radioactief ijzer is een nauwkeuriger en meer quantitatief inzicht in de erythropoese mogelijk.

Finch e. a. (1949), Huff e. a. (1950 en 1951), Wasserman e. a. (1952) en Bothwell e. a. (1957) hebben deze methodiek bestudeerd en beoordeeld. In ons land heeft Goudsmid (1958) ook deze methode gebruikt bij zijn studie over verschillende vormen van anemie.

IJzer wordt in het plasma gebonden aan een β_1 globuline, het transferrine of siderophile. Gewoonlijk is dit ijzertransporterende eiwit slechts voor $\pm 30\%$ met ijzer verzadigd, net plasma- of serumijzer. Het resterende deel kan dus nog ijzer binden en wordt de latente ijzerbindingscapaciteit genoemd.

Het, op deze wijze, in driewaardige vorm, aan plasma gebonden ijzer verlaat het plasma en gaat grotendeels naar het beenmerg. Normaal gaat slechts een klein deel naar lever en milt. In het beenmerg wordt het ijzer in tweewaardige staat ingebouwd in het hemoglobine. Enkele dagen na opname verschijnt het in het beenmerg opgenomen ijzer als hemoglobineijzer in de erythrocyten van het perifere bloed.

Nu is het mogelijk gebleken met radioactief ijzer dit gehele proces te volgen en zo een beeld te krijgen over de aanmaak van de rode bloedlichaampjes.

In vitro wordt het Fe⁵⁹ aan het plasma gebonden en intraveneus ingespoten. Hierna worden op geregelde tijden in de eerstvolgende uren kleine hoeveelheden bloed afgenomen. Van deze plasmamonsters wordt de radioactiviteit bepaald. Gewoonlijk verlaat in 60 tot 120 minuten de helft van de oorspronkelijke hoeveelheid ingespoten radioactief ijzer de bloedbaan. De curve van de plasmaradioactiviteit vertoont de eerste 60 tot 90 minuten meestal een zuiver exponentieel beloop, maar wijkt daarna van de rechte af, m. a. w. het ijzer verdwijnt dus langzamer uit het plasma.

Hiervoor is tot nu toe geen bevredigende verklaring gevonden. Huff e. a. (1952) en Lawrence (1955) zien dit vooral bij polycythemia vera en menen dat er twee verschillende soorten erythrocyten bij deze aandoening zijn, een groep met een zeer korte en een met een normale levensduur. Sharney e. a. (1954) menen dat er hier twee poolsystemen van ijzer zijn.

Uit het plasmavolume, het plasmaijzergehalte en de halfwaardetijd van het Fe⁵⁹ in het plasma is de plasmaijzer turnover te berekenen, d. w. z. de hoeveelheid ijzer die per tijdseenheid in het plasma verschijnt en daaruit weer verdwijnt. Voor normalen

blijkt dit te zijn 32 tot 52 mg ijzer per dag of 0,46 tot 0.75 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

Ook deze maat voor de erythropoese is voor critiek vatbaar. Zo is er al op gewezen dat de plasmaijzerverdwijningscurve niet steeds exponentieel verloopt.

Verder staat vast dat het plasmaijzergehalte in de loop van de dag wisselt en ook van dag tot dag, zij het in mindere mate, kan veranderen (Kooyman 1947, Vahlquist 1941, Laurell 1953, Paterson 1952). Zo vonden Bothwell e. a. (1955) bij patienten met ijzerdeficiëntie anemiën en hemolytische anemiën in de loop van de dag, bij dezelfde patienten, de plasmaijzer turn-over verschillend.

Tenslotte zal het in het beenmerg opgenomen radioactieve ijzer, evenals het gewone ijzer, in het hemoglobine worden ingebouwd en in de in ontwikkeling zijnde erythrocyten terecht komen. Deze radioactief ijzer bevattende erythrocyten verschijnen, inde dagen na de intraveneus toegediende plasma met Fe^{59} , in steeds grotere hoeveelheden in het perifere bloed. Bij normalen is na 7 tot 10 dagen de maximum radioactiviteit bereikt, gewoonlijk 80 - 90% van de toegediende hoeveelheid Fe^{59} . Is de aanmaak van erythrocyten versterkt, dan zal de maximum utilisatie eerder worden bereikt en ook hoger liggen, daarentegen bij een afgenomen activiteit van de erythropoese zal het maximum lager liggen en ook later worden bereikt.

Zoals hierboven is aangegeven, zijn de m.b.v. radioactief ijzer verkregen maatstaven voor de erythropoese voor critiek vatbaar.

Toch is uit een critisch onderzoek van Bothwell e. a. (1957) gebleken dat het met deze methodiek mogelijk is een goed inzicht te krijgen in de erythropoese. Zo infundeerden ze bij honden niet levensvatbare erythrocyten in de bloedbaan. Ondanks de verhoogde afbraak en de stijging van het plasmaijzergehalte tengevolge hiervan, bleef de plasmaijzer turn-over vrijwel gelijk. Werd de erythropoese gestimuleerd b.v. door een grote bloedafname, dan was de volgende dag reeds de plasmaijzer turnover duidelijk hoger.

We mogen dus zeggen dat m.b.v. radioactief ijzereen quantitatief beeld is te verkrijgen over de aanmaak van de erythrocyten.

Eigen methodiek en gevonden normaalwaarden.

Toegepast werd het radioactieve isotoop Fe^{59} , dat in de vorm van een steriele oplossing van ferricitraat of ferrichloride, werd verkregen van Philips-Roxane met een pH van omstreeks 6.0. Dit isotoop desintegreert tot cobalt 59 en de tijd waarin de

radioactiviteit tot op de helft afneemt, de z. g. fysische halveringstijd, is 45 dagen.

De radioactiviteit werd gemeten in een well-type scintillatie teller. De plasma- en erythrocytenmonsters werden steeds in een volume van 3 ml gemeten.

Omdat in de meeste gevallen de erythrocyten, naast het radioactief ijzer, reeds radioactief chroom bevatten, wegens een onderzoek over de levensduur van de erythrocyten, was het noodzakelijk elk element afzonderlijk te bepalen. Daar beide isotopen γ stralen uitzenden welke van verschillende energiewaarden zijn, was het mogelijk deze te analyseren en te scheiden met behulp van een z. g. puls-hoogte analysator.

De erythrocytenmonsters werden, na herhaaldelijk wassen met fysiologisch zout, met saponine gehemolyseerd.

Om 8 uur 's morgens werd van een gezond persoon ongeveer 60 ml bloed afgenomen en opgevangen in twee steriele flesjes van 30 ml, waarin, kort tevoren, in elk flesje 0,2 tot 0,3 ml 5 % heparine-oplossing was gebracht. Deze twee flesjes werden voorzichtig gedurende 10 minuten gecentrifugeerd. Daarna werd ongeveer 23 ml plasma steriel afgepipetteerd en gebracht in een steriel pyrogeenvrij flesje, waarin zich 5 μ C Fe ⁵⁹ bevond. Het plasma met Fe ⁵⁹ werd gedurende 30 minuten geïncubeerd bij een temperatuur van 37° C. Uit een enkele malen verricht electrophoretisch onderzoek van dit plasma, bleek het overgrote deel van het radioactieve ijzer zich te bevinden in de β globulinefractie.

Omstreeks 9 uur werd bij de te onderzoeken persoon, die nuchter en in basale conditie gehouden was, een monster bloed afgenomen voor een Cr ⁵¹ -telling en voor een "blanco" ten behoeve van de plasmavolumebepaling met Evans blue. Daarna werd door dezelfde naald precies 20 ml van het gemerkte plasma met een geijkte spuit ingespoten.

Na 10 minuten werd aan de andere arm, met een ijzervrije naald, het eerste bloedmonster afgenomen, voorts in een ijzervrije buis een hoeveelheid bloed voor de serumijzerbepaling en tenslotte in een klein buisje, waarin zich ingedroogd oxalaatmengsel bevond, ongeveer 3 ml bloed voor de macro- en microhematocrietbepaling.

Door dezelfde naald werd precies 5 ml Evans blue oplossing in een geijkte spuit ingespoten.

Na 20 minuten werd een verblijfnaald ingebracht en wederom een bloedmonster voor de plasmaradioactiviteitsbepaling afgenomen, alsmede een bloedmonster voor de plasmavolumebepaling met Evans blue. Na 30 en 45 minuten werd dit herhaald, daarna na 60, 90, 120 en 180 minuten nog enkel een bloedmonster voor de bepaling van de plasmaradioactiviteit.

In de buisjes waarin de bloedmonsters voor de plasmaradio-

activiteitsbepaling werden opgevangen, was een druppeltje 5 % heparine-oplossing gebracht.

Van 3 ml plasma uit elk van deze buisjes werd de radioactiviteit gemeten op de wijze zoals boven reeds beschreven is, en het gevonden aantal counts per minuut op semilogaritmisch papier uitgezet tegen de tijd in minuten. De punten van deze plasmaijzer-verdwijningscurve lagen meestal op een rechte lijn, alleen bij de laatste monsters werd de curve wat vlakker.

De tijd waarin de helft van de radioactiviteit uit het plasma is verdwenen, werd bepaald door de curve te extrapoleren tot de tijd nul en vervolgens het tijdstip te bepalen, waarbij de helft van de activiteit van tijd nul nog in het plasma aanwezig was ($T_{\frac{1}{2}}$).

Bij 5 gezonde personen, 1 vrouw en 4 mannen (leeftijd 22 tot 53 jaar) vonden we een $T_{\frac{1}{2}}$ van gemiddeld 76 minuten, variërend van 64 tot 85 minuten (tabel 12 en fig. 36). Deze waarden liggen tussen 60 en 120 minuten, de grenzen welke in de litteratuur zijn aangegeven.

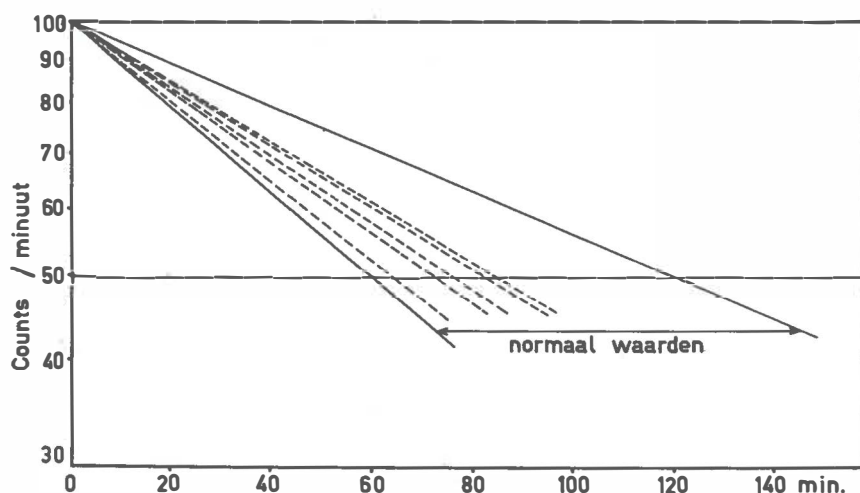


Fig. 36. De plasmaijzer-verdwijningstijd ($T_{\frac{1}{2}}$) bij 5 normalen. Normale waarden tussen 60 en 120 minuten.

The plasma-iron disappearance time ($T_{\frac{1}{2}}$) in 5 normals. Normal values between 60 and 120 minutes.

De plasmaijzer turnover per 24 uur is te berekenen volgens de aan Huff e. a. ontleende formule:

$$\frac{0,693 \times 1440 \times \text{plasmaijzer (mg/ml)} \times \text{plasmavolume (ml)}}{T_{\frac{1}{2}} \text{ (minuten)}}$$

Proefpersoon	leeftijd	sexe	Hb g%	ery's $\times 10^6$	hematocriet %	serumijzer $\gamma\%$	latente ijzerbindings- capaciteit $\gamma\%$	Plasmavol. (Evans blue) ml	Bloedvol. ml	T $\frac{1}{2}$ min.	Plasmaijzer turnover		Utilisatie	
											mg per dag	mg per kg lich. gew. per dag	maximum %	aantal dagen
T. Bru	45	M	15.1	4.90	40	130	200	2840	4440	84	45	0.55	93	7
G. B-K.	37	V	14.5	4.59	39	134	250	2410	3740	85	38	0.68	85	9
K. Dij.	53	M	15.0	4.81	40	114	200	2900	4530	64	51	0.79	90	8
J. Sl.	22	M	15.5	4.98	45	145	200	2430	5130	73	48	0.56	90	7
J. v. Po.	53	M	14.9	4.80	42.5	125	150	2700	4430	76	44	0.68	91.5	8

Tabel 12.
Gegevens van het hematologisch onderzoek en het onderzoek naar de erythropoese met Fe^{59} bij 5 normalen.
Results of the hematological and ferrokinetic investigation of the erythropoietic function in 5 normals.

De litteratuur (Huff e. a. , Wasserman e. a.) geeft hiervoor als normaalwaarde 32 tot 52 mg per 24 uur of 0,46 tot 0,75 mg per kg lich. gewicht per 24 uur. Onze normaalwaarden variëren van 38 tot 51 mg per 24 uur of 0,55 tot 0,79 mg per kg lich. gewicht per 24 uur (tabel 12).

Gedurende 10 tot 14 dagen na het inbrengen van radioactief ijzer werd dagelijks bloed afgenomen voor de bepaling van de radioactiviteit inde rode cellen, en het percentage utilisatie berekend met de aan Huff e. a. ontleende formule:

$$\frac{\text{activiteit per ml rode cellen} \times \text{erythrocytenvolume} \times 100}{\text{activiteit van de totale hoeveelheid geïnjecteerde Fe}^{59}}$$

Deze berekening van de utilisatie is alleen dan juist wanneer het erythrocytenvolume in deze periode constant blijft. Uit een regelmatige bepaling van het hemoglobinegehalte van het bloed, het erythrocyfenaantal en de hematocriet, bleek dit vrijwel constant te zijn. De maximum utilisatie bij normale personen wordt na 7 tot 10 dagen bereikt en is gewoonlijk 80 tot 90% van de toegediende hoeveelheid radioactief ijzer. De door ons gevonden waarden worden vermeld in tabel 12 en fig. 37 en komen hiermee vrijwel overeen.

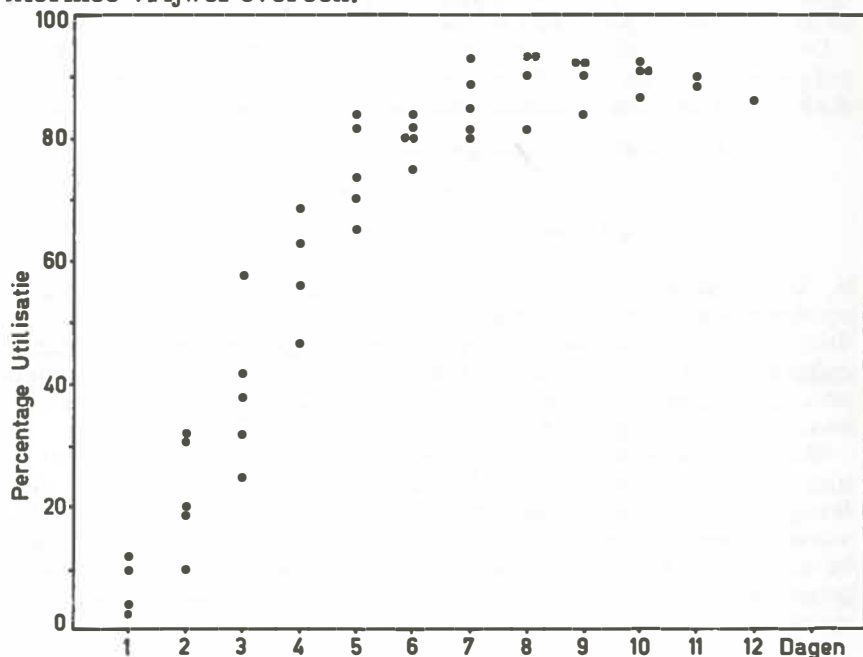


Fig. 37. De utilisatie van het Fe^{59} bij 5 normalen.

The percentage reappearance of radio-iron in the red cells in 5 normals.

De afbraak van de rode bloedlichaampjes.

We hebben getracht bij onze patienten enig inzicht te krijgen in de hemolyse door:

- a. een onderzoek naar de osmotische- en pH-resistenties van de erythrocyten;
- b. daarna te gaan of er in plasma en faeces in verhoogde mate afbraakproducten van de erythrocyten voorkwamen;
- c. het bepalen van de levensduur van de erythrocyten d. m. v. het radioactieve chroom 51. Verder werd met behulp van dit isotoop ook in een aantal gevallen nagegaan in welk orgaan de erythrocyten werden afgebroken.

Met de onder a en b genoemde onderzoeksmethoden is het mogelijk na te gaan of de afbraak wel of niet verhoogd is, door het bepalen van de levensduur van de rode bloedlichaampjes verkrijgt men een meer exacte maatstaf van de hemolyse.

a. De osmotische resistentie van de erythrocyten werd bepaald volgens de methode beschreven in Gorter en de Graaff (1955). Bij 9 normale mannen en 11 normale vrouwen zagen we hemolyse ontstaan bij verdunningen van 0.46 tot 0.48 % NaCl en complete hemolyse trad op bij 0.30 % NaCl.

De pH resistentie van de rode bloedlichaampjes werd bepaald volgens de door van Kampen e. a. (1957) beschreven methode*) Als normaalwaarden worden opgegeven:

beginnende hemolyse bij pH 5.15 ± 0.09

50 % hemolyse bij pH 4.55 ± 0.13

volledige hemolyse bij pH 4.00 ± 0.22 .

b. Uit de fagocyterende cellen van het reticulo-endotheliale systeem waar het hemoglobine afgebroken wordt, komt als product van deze afbraak het z. g. indirect reagerende of vrije bilirubine in het plasma. Dit bilirubine wordt in de lever gekoppeld aan glucuronzuur, zodat het direct reagerend bilirubine ontstaat, dat in de gal wordt uitgescheiden.

Wanneer de leverfunctie en het aantal rode cellen normaal is, kan dus bij een verhoogde afbraak van de erythrocyten een verhoogd indirect reagerend bilirubinegehalte in het plasma gevonden worden. In de praktijk blijkt dit echter dikwijls niet juist te zijn, waarschijnlijk tengevolge van de grote reserves van de gezonde lever, waardoor veel meer bilirubine dan normaal verwerkt kan worden.

*) Dit onderzoek werd verricht op het laboratorium van het Diaconessenhuis te Groningen (hoofd Dr. E.J. van Kampen).

Het "indirecte" bilirubine werd bepaald volgens Hijmans van de Bergh (Gorter en de Graaff 1956). De normaalwaarden variëren van 0.3 tot 1.0 E.

Ook de urobilinogeenuitscheiding in de faeces kan een maat zijn voor de bloedafbraak. Evenwel zijn ook hier meerdere storende factoren mogelijk. De lever- en nierfuncties moeten goed zijn. Verder is gebleken dat een deel van het urobilinogeen in de faeces niet afkomstig is van hemoglobine, doch van voorstadia van hemoglobine, heme- of porphyrine, welke niet gebruikt zijn voor de vorming van hemoglobine in circulerende erythrocyten, of myoglobine. De functie van het maagdarmkanaal moet normaal zijn. Tenslotte is er nog een praktische moeilijkheid dat, ook onder optimale omstandigheden, het meermalen lastig blijkt te zijn de ontlasting van patienten over enkele dagen durende perioden te verzamelen.

De urobilinogeenuitscheiding in de faeces werd bepaald volgens King (Gorter en de Graaff 1956). Berekend werd de gemiddelde uitscheiding per 24 uur, terwijl de faeces verzameld werd gedurende minstens 4 dagen. Normaal bedraagt de uitscheiding 100 - 200 mg per 24 uur, maar kan bij normalen nog variëren van 50 - 250 mg.

Beter is de urobilinogeenuitscheiding in de faeces te betrekken op de totale hoeveelheid circulerend hemoglobine en zo weer te geven als hemolytische index. Dit is te berekenen uit de door Miller e. a. (1942) ingevoerde formule:

Hemolytische index =

$$\frac{\text{gem. dgl. uitscheiding van urobilinogeen in de faeces in mg} \times 100}{\text{Hb } g\% \times \frac{\text{bloedvolume}}{100}}$$

Deze index (normaalwaarden 11 - 21) geeft dus weer, de hoeveelheid uitgescheiden urobilinogeen in mg per dag, afkomstig van 100 mg circulerend hemoglobine.

c. De bepaling van de levensduur van erythrocyten met radioactief chroom Cr^{51} .

Radioactief chroom, in anion-hexavalente vorm (natriumchromaat ($\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$)), blijkt erythrocyten te kunnen merken, waarbij het chromaat in de erythrocyt waarschijnlijk gereduceerd wordt tot de kationvorm Cr^{+++} en zich bindt aan de hemoglobinemolecuul (Gray e. a. 1950). Deze binding is niet geheel stabiel en een gering deel (ongeveer 1 % per dag) verdwijnt uit de erythrocyt (Neches e. a. 1953, Ebaugh e. a. 1953). Het hierbij vrijgekomen chroom en ook het chroom dat vrij komt na afbraak van de erythrocyt is waarschijnlijk de kationvorm Cr^{+++} , dat de erythrocyten niet meer kan binnendringen.

Hiervan maakt men ook gebruik bij de methodiek, waarbij na de incubatie in vitro het nog niet aan de erythrocyten gebonden natrium-chroomaat met ascorbinezuur gereduceerd wordt tot het driewaardige chroom, waardoor na de injectie andere erythrocyten niet meer kunnen worden gemerkt (Read 1954, Ebaugh e. a. 1953).

Van het vrijgekomen radioactief chroom wordt ongeveer de helft uitgescheiden in de urine, terwijl het resterende deel in het reticulo-endotheliale weefsel wordt opgeslagen (Donohue e. a. 1955).

Een bezwaar van het gebruik van radioactief chroom is de reeds bovengenoemde, niet geheel stabiele binding aan de erythrocyt. Men ziet dan ook het radioactief chroom sneller uit de bloedbaan verdwijnen dan op grond van de normale levensduur van de erythrocyten verwacht mag worden. Daarom gebruikt men meestal de z. g. "apparent half survival time", dit is de tijd waarin de helft van het radioactief chroom uit het bloed is verdwenen, na correctie voor het verval van de radioactiviteit (Necheles e. a. 1953).

Wanneer het bloedmonster 24 uur na het inbrengen van het radioactief chroom afgenomen, als 100% waarde wordt beschouwd, blijkt de apparent half survival time bij normalen te variëren van 27 - 34 dagen.

Radioactief chroom Cr^{51} disintegreert onder uitzending van γ straling. Op plaatsen in het lichaam, waar radioactief chroom, door opeenhoping van erythrocyten of opstapeling van chroom uit afgebroken erythrocyten, meer geconcentreerd voorkomt, kan dit door meting van de radioactiviteit aan het lichaamsoppervlak worden vastgesteld. Zo beschreven Jandl e. a. (1955) en Schloesser e. a. (1957) een methodiek, waarbij ze de stralingsactiviteit maten boven hart, lever en milt.

Daar het door de organen stromende bloed een variabel deel tot de radioactiviteit bijdraagt en de radioactiviteit slechts gemeten kan worden aan de oppervlakte van het lichaam, waarbij rekening gehouden moet worden met het tussenliggende weefsels en strooistraling, kan de radioactiviteit van milt en lever niet in absolute getallen worden opgegeven.

Men bepaalt daarom de radioactiviteit boven het hart (grotendeels afkomstig van het doorstromende bloed), de lever en milt, en na correctie voor het nuleffect, worden de tellingen per minuut uitgedrukt als $\frac{\text{lever}}{\text{hart}}$ -quotient en $\frac{\text{milt}}{\text{hart}}$ -quotient een aangeduid respectievelijk als lever- en miltindex. Deze indices geven een indruk van de verdeling van de radioactiviteit tussen het orgaan en het circulerende bloed en vertegenwoordigen een functie van de hoeveelheid radioactief chroom, gestapeld in dit orgaan.

Jandl e. a. bepaalden ook de index van lever en milt wanneer de "apparent half survival time" bereikt was. Het verschil tussen deze waarden en de indexgetallen op het moment dat het chroom nog voor 100% aanwezig was, noemden zij de sequestratie index, een getal dat semiquantitatief de mate van ophoping van radioactief chroom in milt en lever weergeeft.

Methodiek.

Ongeveer 100 ml bloed van de te onderzoeken patient werd steriel opgevangen in een fles, waarin zich reeds 20 ml van het door Cunningham e. a. (1957) aangegeven A. C. D. mengsel bevond. Hierbij werd $\pm 100 \text{ Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ gevoegd, waarna gedurende een uur bij kamertemperatuur, onder af en toe voorzichtig schudden, gefincubeerd werd. Na toevoegen van 100 mg ascorbinezuur (waardoor alle nog in het plasma aanwezige chromaat gereduceerd wordt tot driewaardig chroom, dat zich niet meer aan de erythrocyten kan binden) werd het bloed bij de patienten weer gefincubeerd. Van enkele ml, die in de fles achterbleven, werd de binding van het chroom aan de erythrocyten bepaald. 80 tot 100 % van het radioactief chroom bleek steeds aan erythrocyten te zijn gebonden. Na 18 tot 24 uur werd het eerste bloedmonster afgenomen en de radioactiviteit van de rode cellen bepaald. Deze activiteit stelden we als 100 % waarde. De eerstvolgende dagen en daarna driemaal per week, werden de volgende monsters afgenomen, waarvan de activiteit, in steeds gelijke volumina, gemeten werd tegenover de 100 % waarde, in een "weltype" scintillatieteller. Omdat de 100 % waarde steeds werd meegemeten was correctie voor het radioactieve verval niet nodig.

Aangenomen werd dat tijdens het onderzoek bloedvolume en de verhouding plasmavolume en "red cell mass" steeds gelijk bleef. Kleine physiologische schommelingen zullen zeker voorkomen, maar blijken niet essentieel te zijn (Turnbull e. a. (1957)). Bovendien bleken de hematocrietwaarden bij onze patienten gedurende het onderzoek vrijwel constant te zijn. Bij vrouwelijke patienten werd steeds getracht het onderzoek te verrichten in een intermenstruele periode, om zo verlies van gemerkte erythrocyten met menselijk bloed te voorkomen.

In fig. 38 worden de curves weergegeven zoals wij ze vonden bij 6 normalen, een vrouw en 5 mannen. De apparent half survival time varieerde van 28 tot 34 dagen, met een gemiddelde van 30 dagen.

De metingen van de radioactiviteit aan het lichaamsoppervlak werden uitgevoerd met een Philips-scintillatieteller (type PW 4111), waarbij een collimator (type PW 4113) werd gebruikt, die een grote openingshoek heeft voor gericht tellen.

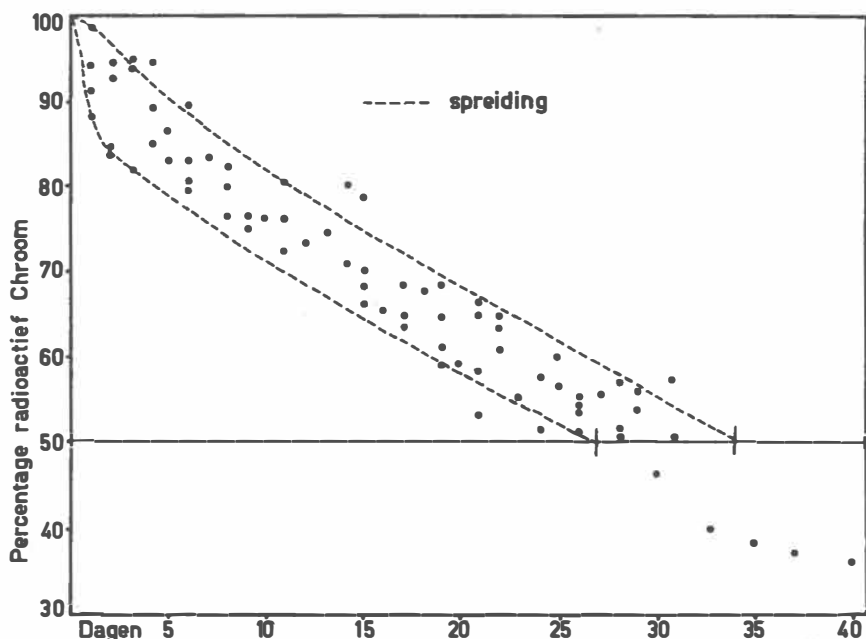


Fig. 38. De levensduur van de erythrocyten bepaald met radioactief chroom (Cr^{51}), de "apparent half survival time", bij 6 normalen.
The survival of the erythrocytes (the apparent half survival time with radioactive chromium) in 6 normals.

Nadat d. m. v. fysisch onderzoek de te onderzoeken organen gelocaliseerd waren, werd de collimator op het lichaamsoppervlak geplaatst boven de plaats met maximale radioactiviteit boven het orgaan. Tijdens de metingen had de patient steeds dezelfde lichaamshouding en de collimator werd steeds in dezelfde stand, op dezelfde plaats op het lichaamsoppervlak gezet. De detector in de scintillatieteller was afgeschermd door een loodomhulling van 2 cm, waarmee het nuleffect werd teruggebracht tot ongeveer 400 counts per minuut (cpm).

De eerste bepaling geschiedde ongeveer 20 minuten na toediening van de gemerkte erythrocyten, boven hart, lever en milt. De metingen werden aanvankelijk dagelijks, later 3 maal per week verricht en voortgezet tot de "apparent half survival time" was bereikt.

Het aantal cpm was bij de eerste metingen ongeveer 5 maal en bij de laatste ca. 2 maal het nuleffect.

Jandl e. a. (1956) geven als arbitraire waarden voor de sequestratieindex van de milt; kleiner dan 30 subnormaal, 30 - 60 normaal, 60 - 100 weinig tot matig verhoogd en groter dan 100 matig tot sterk verhoogd.

Bij 6 normalen vonden wij als waarden voor de lever sequestratieindex 5 tot 20 en voor de milt sequestratieindex 2 tot 35.

5. *Gebezigde onderzoekmethoden bij het opsporen van oorzaken welke erythrocytose kunnen tegengaan.*

a. Tekortdurende of wisselende hypoxemie.

Op welke wijze de arteriële zuurstofverzadiging gemeten werd is reeds in dit hoofdstuk beschreven. Meestal werd gedurende de opname twee maal per week dit onderzoek verricht, terwijl bij een aantal patienten ook de zuurstofverzadiging op één dag tweemaal gemeten werd en wel om 8 en 17 uur.

b. Verhoging van het hartminuutvolume.

Voor de methodiek en de apparatuur van hartcatheterisatie verwijzen we naar de beschrijving van van der Slikke (1956). Het hartminuutvolume werd berekend met de formule van Fick:

$$\frac{\text{O}_2\text{-opname per tijdseenheid}}{\text{O}_2\text{-gehalte art. bloed (vol.\%) - O}_2\text{-gehalte veneus bloed (vol.\%)}}$$

De zuurstofcapaciteit van het bloed werd bepaald door het hemoglobinegehalte in g % te vermenigvuldigen met 1.34. Bij 8 normalen werd in onze kliniek een "cardiac index" (minuutvolume, betrokken op het lichaamsoppervlak) gevonden van 3.1 tot 4.8 l/min./m².

c. Veranderingen in de hemoglobinestructuur en/of zuurstofcapaciteit.

Van enkele patienten werd het bloed onderzocht op het voorkomen van abnormale hemoglobinepatronen d.m.v. de alkalidenaturatiemethode, en papierelectrophoretisch en kolomchromatografisch onderzoek.*)

Met de methode volgens Van Slyke werd bij een aantal patienten de zuurstofcapaciteit van het bloed gemeten.

d. Hypercapnie.

De partiële koolzuurspanning van het arteriële bloed werd uit de alkalireserve en pH berekend m.b.v. de formule van Henderson-Hasselbalch. Deze methodiek is reeds eerder in dit hoofdstuk beschreven.

*) Dit onderzoek werd verricht op het laboratorium van de kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd Prof. Dr. J.H.P. Jonxis).

e. IJzerdeficiëntie.

1. Deficiënte voeding.

De voedingsgewoonten van onze patienten werden door diëtistes na een uitvoerige anamnese vastgelegd. Als maatstaf voor een optimale voeding, bij een bepaalde leeftijd, arbeid en sexe, werden de gegevens uit de Nederlandse Voedingsmiddelen Tabel 1958 gebruikt.

2. Resorptiestoornissen.

Het onderzoek naar het voorkomen van vrij en gebonden zuur in de maaginhoud, nuchteren na een proefdieet, werd verricht volgens Gorteren de Graaff (1956). Indien na het vierde buisje (3/4 uur na de maaltijd) geen vrij zuur aanwezig was, werd 0.25 ml histaminesulfaat subcutaan ingespoten.

Het d.m.v. sondage verkregen duodenaalvocht werd onderzocht op het voorkomen van de pancreasfermenten, diastase en trypsine (Gorter en de Graaff 1956).

Met een vitamine A belastingsproef, waarbij 600.000 I.E. vitamine A in olie oraal werd gegeven, werd de resorptie van de darm onderzocht. Nuchter werd een monster bloed afgenomen en dit werd herhaald 3, 6 en 9 uur na het toedienen van de vitamine A. De bepalingen werden verricht volgens een modificatie van de methode, aangegeven door van Eekelen e.a. (1937).^{*)} Bij gezonde personen mag verwacht worden dat 3 uur na toediening de vitamine A spiegel in het serum is gestegen tot boven 150 I.E. per 10 ml, na 6 uur wordt nog eenzelfde concentratie gevonden, of iets hoger of lager, na 9 uur is de serumspiegel duidelijk gedaald (Nieweg 1953, Eerland en Orie 1958). Bij vitamine A deficiëntie kunnen lage curves gevonden worden, zonder dat er een resorptiestoornis bestaat. We beschouwden dan ook de belastingsproef eerst dan gestoord, wanneer bij herhaling een afwijkende curve gevonden werd.

In enkele gevallen werd de vetuitscheiding in de faeces bepaald gedurende minstens 4 dagen, terwijl een vetconstant dieet gegeven werd. Normaliter zal minder dan 10% van het toegevoegde vet in de faeces terug te vinden zijn.

Tenslotte werd bij een groot deel van de patienten de darmresorptie onderzocht met de z.g. D-xylose belastingsproef. Hierbij wordt aan de nuchtere patient 25 g van deze pentose gegeven, opgelost in 250 ml water, gevolgd door nog eenzelfde hoeveelheid water ter bevordering van een goede diurese. Daarna wordt gedurende 5 uur de urine verzameld en het xylose-

^{*)} Deze bepalingen werden verricht in het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht.

gehalte hiervan bepaald, dat bij gezonde personen varieert van 4.00 tot 9.40 g. Waarden beneden 4g moeten als afwijkend worden beschouwd, indien de nierfunctie goed is. Voor nadere informatie betreffende deze onderzoeksmethode verwijzen we naar de publikatie van Polée e. a. (1960).

3. Chronisch (occult) bloedverlies.

Hierop werd gelet bij het opnemen van de anamnese (maaglasten, menstruatie). I. v. m. de in te stellen therapie met bijnierschorssteroiden was röntgenologisch maag- en duodenum-onderzoek noodzakelijk, zodat ook gelet kon worden op het voorkomen van maag- of duodenum ulcera.

Tenslotte werd bij alle patienten minstens drie maal de faeces onderzocht op het voorkomen van occult bloed. Hiervoor werd de benzidinereactie gebruikt.

f. Infectieanemie.

De sputumhoeveelheid werd dagelijks gemeten en genoteerd. Het sputum werd macroscopisch beoordeeld naar zijn samenstelling. Het sputumonderzoek werd verricht volgens de door Mulder (1937) aangegeven methodiek. Wanneer in het Gram-preparaat micro-organismen werden gevonden, werd een kweek ingezet en de bacteriën op deze voedingsbodem geïdentificeerd. In een aantal gevallen zijnde door ons in het sputum gevonden micro-organismen nader gespecificeerd*). Pneumococci en Klebsiella werden getypeerd. Bij Haemophilus influenza werd het voorkomen van kapsels onderzocht en, indien aanwezig, nader getypeerd.

In het kader van het infectieonderzoek werd de bezinkings-snelheid van de erythrocyten bepaald.

Verder werd het totale bloedeiwitgehalte bepaald en d. m. v. papierelectrophorese het eiwitspectrum vastgelegd. Normaalwaarden volgens Gorter en de Graaff (1956):

totaal eiwit	7.43 g % \pm 0.35
albumine	54.8 - 60.8%
α_1 globuline	3.8 - 5.2%
α_2 globuline	7.3 - 9.7%
β globuline	8.5 - 10.7%
γ globuline	17.6 - 21.6%

Het serumkopergehalte werd bepaald volgens de methode van Van Dijk e. a. (1957)**). Normaalwaarde (Nieman 1958): 110 γ % (109 - 124).

*) Dit onderzoek werd voor een deel verricht door het laboratorium van de Interne Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Leiden (hoofd Prof. Dr. J. Mulder) en door het Bacteriologisch-Serologisch laboratorium te Groningen (hoofd Dr. F. Beute).

**) Deze bepalingen werden uitgevoerd in het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht.

g. Veranderingen in de functie van het endocrine systeem.

De neutrale 17-ketosteroidenuitscheiding in de urine per 24 uur werd bepaald volgens de methode van Huis in 't Veld (1948).

Normaalwaarden:

volwassen vrouwen 10.0 mg per 24 uur (5.0 - 17.5).

volwassen mannen 20.0 mg per 24 uur (10.0 - 33.5).

Ouder dan 50 jaar:

vrouwen 5.0 mg per 24 uur (1.5 - 11.5).

mannen 9.0 mg per 24 uur (5.0 - 15.0).

De 17-hydroxycorticosteroiden in de urine werden bepaald volgens de methode van Appleby e. a. (1955).

Normaalwaarden:

vrouwen 10.0 mg per 24 uur (4.0 - 16.0).

mannen 14.5 mg per 24 uur (6.0 - 24.0).

HOOFDSTUK IV

Resultaten van een onderzoek naar de erythropoese en hemolyse bij:

- A. 7 patiënten met chronische hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan diffuus longemphyseem (groep A);
- B. 17 patiënten met chronische hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B);
- C. 10 patiënten met chronische bronchusinfecties, evenwel zonder hypoxemie (groep C).

In hoofdstuk V zullen de resultaten van de onderzoeken bij deze groepen patiënten worden vergeleken met de resultaten van een dergelijk onderzoek bij een aantal normalen (groep N). Deze normaalwaarden werden reeds in hoofdstuk III genoemd.

1. Inleiding.

In dit hoofdstuk vermelden wij de gegevens over de erythropoese en hemolyse, welke gevonden werden bij de hierboven genoemde drie groepen patiënten. Daarnaast hebben we bij groep B speciaal gelet op het voorkomen van factoren, die mogelijk de ontwikkeling van erythrocytose kunnen verhinderen en welke factoren in hoofdstuk II reeds zijn beschreven.

Alvorens deze bevindingen worden medegedeeld, wordt van de patiënten in iedere groep zo nauwkeurig mogelijk de aard en ernst van de aandoeningen vastgelegd. Omdat de aandoeningen van de patiënten in groep A meestal van verschillende aard waren, was het noodzakelijk de aandoening van iedere patient afzonderlijk te beschrijven. Voor de patiënten van groep B en C kon dit achterwege blijven.

Na de mededelingen over de bevindingen, volgt bij iedere groep een korte samenvatting, terwijl aan het einde van dit hoofdstuk een samenvatting van het gehele onderzoek wordt gegeven.

2. Erythropoese en hemolyse bij 7 patiënten met chronische hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan longemphyseem (groep A).

A. *Typering van de onderzochte patiënten.*

Alle patiënten waren tijdens het onderzoek opgenomen in de kliniek.

Bij alle patiënten bestond reeds gedurende langere tijd een arteriële zuurstofonderverzadiging. De oorzaken hiervan waren van verschillende aard:

Patient 1: 18-jarige jongeman, had vanaf de geboorte een blauwe huidtint, gauw moe en kortademig. Tot zijn 14e jaar had hij de gewoonte geregeld op de hurken te gaan zitten. Geen klachten over hoesten en opgeven. Onderzoek: tenger, sterk cyanotisch, overvulde conjunctiva-vaten, hypotone spieren. Systolische thrill in de 2e i.c.r. links te voelen. Systolisch geruis maximaal in de 2e i.c.r. links, voortgeleid naar links subclaviculaire naar de rug. Trommelstokvingers en -tenen. Geen decompensatieverschijnselen. Circulatietijd (arm-tong): $7\frac{1}{2}$ seconde. E.C.G.: verticaal stand, regulair rythme, rechts strain. Doorlichten en thoraxfoto: longen geen afwijkingen, hart: grote rechter ventrikel, weinig hilustekening, iets concave pulmonaalboog.¹⁰⁰
Hartcatheterisatie: druk in rechter ventrikel $100/0$, in aorta $100/55$, in linker vena pulmonalis 3 mm Hg. O_2 -verzadiging: vena cava superior 54 %, rechter boezem 55 %, rechter kamer 61 %, art. pulmonalis 51 %, aorta 66 %, linker boezem 97 %. De rechts-links shunt werd berekend op 2,6 liter per minuut en output op 4,3 liter per minuut.

Diagnose: tetralogie van Fallot.

Patient 2: 35-jarige vrouw, vanaf 15e jaar klachten over dyspnoe d'effort. Sinds deze tijd ook blauwe gelaatskleur. Af en toe hoesten, evenwel zonder opgeven. Onderzoek: matige voedingstoestand, cyanotisch uiterlijk, kortademig na lichte inspanning. Hartnaar links vergroot. Luide eerste toon, verdubbelde tweede toon met diastolisch en presystolisch geruis. Geaccentueerde tweede pulmonaaltoon. Duidelijke thrill te voelen boven de ictus cordis. Lever $1\frac{1}{2}$ vingerbreed palpabel. Trommelstokvingers en -tenen. Geen decompensatieverschijnselen. Circulatietijd (arm-tong): 18 seconden. E.C.G.: verticale as-stand, sterke tegen-kloksgewijze draaiing, zeer hoge P-toppen, rechts strain. Doorlichten, thoraxfoto, slikfoto's en angiocardiografie: duidelijk getekende rechter hilus met expansieve pulsaties, brede vaatsteel, rechtszijdig verlopende aorta, contrastvloeistof blijft lang zichtbaar in de pulmonaalvaten, vergrote rechterboezem en kamer, geen duidelijke vulling van de linker kamer. Geen parenchymafwijkingen in de longen. Hartcatheterisatie: druk in vena cava superior 3, in rechter atrium 7 en onder in rechter kamer $120/3$ mm Hg. O_2 -verzadiging: vena cava superior $46\frac{1}{2}$ %, rechter boezem $46\frac{1}{2}$ %, onder in rechter kamer $52\frac{1}{2}$ %, arteria bronchialis $57\frac{1}{2}$ %. Het gelukte niet met de catheter in de arteria pulmonalis te komen. De blauwcurves toonden een vorm zoals gezien wordt bij een insufficiëntie van de atrio-ventriculair kleppen. Geen rechts-links shunt.

Diagnose: mitraalstenose, waarschijnlijk van congenitale aard, pulmonale hypertensie. De kleurstofverduunningscurves pleiten tegen een rechts-links shunt, terwijl het persisteren van de contrastvloeistof in de pulmonaalvaten eerder doet denken aan een pulmonaalstenose (syndroom van Eisenmenger?).

Patient 3: 28-jarige man, vanaf de geboorte blauwe huidtint, ging in de jeugd jaren dikwijls op de hurken zitten. Gauw moe en kortademig. Geen hoesten en opgeven. Onderzoek: tenger man, sterk cyanotisch. Linker thoraxhelft wat meer gewelfd dan rechts. Positieve venapols. Dubieuze thrill in de 2e - 3e i.c.r. links, Systolisch geruis, blazend karakter aan de punt en meer ruw aan de basis, ook te horen boven de carotiden en langs linker scapularand. Trommelstokvingers en -tenen. Geen decompensatieverschijnselen. Circulatietijd (arm-tong) 7 sec. E.C.G.: regulair rythme, rechtszijdige bundeltakblock, kloksgewijze draaiing. Hoge P-toppen in afleiding II, III en aVF. Doorlichten en thoraxfoto: vrij sterk uitgesproken hilusvaten, welke niet expansief pulseren. Aortaknop links. Rechter kamer bol en wat te groot. Geen parenchymateuze longafwijkingen. Arteriële O_2 -saturatie in liggende houding 62,5 %, staande 58,0 %, na geringe inspanning 38,5 %, na zuurstof ademen 67,0 %. Hartcatheterisatie: druk in vena cava superior 2 mm, in rechter atrium 3, in vena pulmonalis 3, in linker atrium 3, in linker kamer (?) $115/0$ en in rechter kamer $115/0$ mm Hg. O_2 -verzadiging: in vena cava superior 56, in rechter atrium 70, in vena pulmonalis 99, in linker atrium 96, in linker ventrikel (?) 80 en in arteria pulmonalis 67 %. Commentaar: de catheter wordt spoedig weer uit de rechter ventrikel gespoeld, zodra deze daarin wordt gebracht. Dit wijst op een tricuspidaalinsufficiëntie, wat overeenkomt met de positieve venapols. Via rechter atrium kan linker atrium en linker vena pulmonalis worden bereikt. Ook is vanuit linker atrium de linker ventrikel gesondeerd, waarin blauwcurves worden ge-

maakt: vanuit de linker ventrikel komt een beetje kleurstof in de aorta, gezien het voortopje. Vanuit de rechter ventrikel geen voortop. Veneuze angiografie: geen vulling van de arteria pulmonalis. Conclusie: er is een atrium- en ventrikelseptumdefect en tricuspidaalinsufficiëntie. Daarnaast is er een zodanige verplaatsing van de ostia van arteria pulmonalis en aorta, dat de linker ventrikel het meeste bloed naar de arteria pulmonalis stuwt en de rechter ventrikel naar de aorta. Er is hoogstwaarschijnlijk wel een arteria pulmonalis.

Diagnose: syndroom van Taussig.

Patient 4: 21-jarige vrouw, zou vanaf de geboorte altijd al wat blauw geweest zijn. Gauw moe en kortademig bij inspanning. Geregeld wat hoesten en opgeven van slijmig sputum. Onderzoek: tengere, debiele vrouw, cyanotisch uiterlijk. Thrill in 3e en 4e i.c.r. palpabel, links naast het sternum. Ruwe systolische soufflé in 4e en 5e i.c.r., links naast het sternum maximaal, ook te horen boven de carotiden en aan de rugzijde. Trommelstokvingers en -tenen. Geen decompensatieverschijnselen. Circulatietijd (arm-rong) 8 seconden. E.C.G.: verticaalstand, respiratoire arhythmie, sterke tegenkloksgewijze draaiing, rechts strain. Forse P in afleiding II. Doorlichten en thoraxfoto: brede pulmonaaltakken, doch geen expansieve hiluspulsaties. Verder geen duidelijke afwijkingen aan hart of longen. Sputumonderzoek: bij herhaling werden in het preparaat geen micro-organismen gevonden. Hartcatheterisatie: druk in aorta 125/60, rechterkamer 125/0, arteria pulmonalis 7 mm Hg. O₂-verzadiging in vena cava superior 63, aorta 76, rechter kamer 72, onder in rechter kamer 56%. Bij angiografie ontstond reeds na 2 seconden een lang aangehouden vulling van de aorta, tegelijkertijd met de vulling van de arteria pulmonalis.

Diagnose: tetralogie van Fallot.

Patient 5: 19-jarige man, vanaf de geboorte blauwe huidtint, gauw moe en kortademig. Op 15-jarige leeftijd werd de diagnose gesteld op tetralogie van Fallot met een grote rechts-links shunt. Arteriële O₂-verzadiging 58%, Hb 149%, erythrocyten 8.520.000. Er werd een shunt aangelegd tussen de linker arteria subclavia en de arteria pulmonalis (operatie volgens Blalock). Een maand na deze ingreep was het HB-gehalte 108%, erythrocyten 4.340.000. Helaas gelukte het niet arterieel bloed te verkrijgen om de O₂-saturatie te controleren. De cyanose was sterk afgenomen. Volgens patient nam dit na een jaar echter weer toe en kreeg hij weer de oude lasten van moeheid en kortademigheid terug. Twee jaar later werd een cavemeuze longtuberculose ontdekt. Na twee jaar sanatoriumopname en therapie in de vorm van bedrust en antituberculeuze medicamenten waren in de longen nog slechts enkele dunne fibreuze littekens te zien en kon de longtuberculose als genezen worden beschouwd. Geregeld hoesten, soms met opgeven van weinig slijmig sputum. Onderzoek: cyanotisch uiterlijk. Thrill palpabel in de 3e i.c.r. links. In de 2e i.c.r. links naast het sternum een ruw systolisch geruis. Het is dubieus of in de linker flank ook nog een systolisch geruis te horen is. Trommelstokvingers en -tenen. Geen decompensatieverschijnselen. Circulatietijd (arm-tong): 8 seconden. E.C.G.: regulair rythme, rechts strain. Arteriële zuurstofsaturatie in rust 76%, na 3 minuten 10 Watt arbeid 62%, na 3 minuten 25 Watt arbeid 59½%, na 2 minuten 50 Watt arbeid 55½%, na zuurstof ademen 87%.

Diagnose: Toestand na operatie volgens Blalock bij een patient met tetralogie van Fallot. De aangelegde links-rechts shunt is waarschijnlijk onvoldoende, of ter deele gethromboseerd.

Patient 6: 39-jarige man, bij wie tijdens opname voor een navelbreuk opviel, dat hij af en toe een blauwe kleur had. Deze afwijking was patient bekend en was hem ca. 5 jaar tevoren voor het eerst opgevallen. Verder had hij slechts klachten over lichte dyspnoe d'effort en weinig hoesten. Onderzoek: licht debiele, dikke man met cyanotisch uiterlijk. De cyanose wisselde tijdens de opname in intensiteit. Varices en ulcus cruris aan rechter been. Verder werden, m.n. aan longen en hart, bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen gevonden. Gewicht 106 kg, lengte 183 cm. Enkele gegevens van het laboratoriumonderzoek: B.S.E. 1 mm na een uur, urine: geen afwijkingen, lever- en nierfuncties ongestoord, luesreacties negatief, eiwitspectrum normaal. De gegevens van het hematologisch onderzoek worden vermeld in tabel 13, welke kunnen worden aangevuld met de volgende gegevens: leucocyten 4000, thrombocyten 115.000, sulfhemoglobine en methemoglobine konden niet worden aangetoond. E.C.G.: regulair rythme, horizontaal hart,

kloksgewijze draaiing. Thorax: harttaille verstreken. In de periferie van de longen mogelijk iets te veel tekening. Longfuncties: TC 5070 (normaal 6950), VC 3470 (normaal 5350), RV 32 (normaal 25), FRCr 36 (normaal 39), FRCh 49 (normaal 47), Scc 75 (normaal 70), M.A.M.V. 61 (normaal 95). Onderzoek met pharmac: adrenaline: VC: voor en na gelijk, Scc: 75 voor en 78 na adrenaline; thiazinamidum: VC 3740 voor en + 4% na, Scc 74 voor en 75 na thiazinamidum. Conclusie: quantitatief aanmerkelijk gestoorde longfunctie, kwalitatief vrijwel normaal, ventilatiereserves kleiner dan normaal. Gering effect van adrenaline en thiazinamidum. Volumedruk diagram: elastance 5 (normaal), visceuze ademarbeid 3.9 gr.cm per ml (matig verhoogd). Stikstofuitwascurve: $97\frac{1}{2}\%$ N_2 , uitgewassen na 7 - 8 ademhalingen (sneller dan normaal), gelijkmatige ventilatie. Later werd de efficiëntie van de ventilatie nogmaals op dezelfde wijze gemeten met de merkwaardige bevinding dat afwisselend 25 seconden vrijwel geen of minimale ventilatie en ongeveer 40 seconden geringe ventilatie waargenomen werd. De in deze periode gemaakte uitwascurve was moeilijk te interpreteren, maar zeker bestond er op dat ogenblik hypoventilatie, hetgeen ook bleek uit de lagere arteriële zuurstofsaturatie dan normaal. Tijdens de normale, gelijkmatige ventilatie werd echter ook een zuurstofverzadiging van 83% gevonden, waarvoor een diffusiestoomis of een rechts-links shunt de enige verklaring kon zijn. Het gelukte niet door middel van hartcatheterisatie en een serie kleurstofverduunningscurves, gemaakt tijdens dit onderzoek, ook maar een geringe rechts-links shunt aantoonbaar te maken. Bij angiografie werden geen afwijkingen gevonden en na zuurstofademmen steeds de arteriële zuurstofverzadiging tot 100 %.

Diagnose: Het meest waarschijnlijk is dus een diffusiestoomis naast een periodiek optredende hypoventilatie. Een veranderde gevoeligheid van het ademcentrum kon niet worden aangetoond.

Patient 7: 39-jarige vrouw. Vanaf haar 21e jaar is het lichaamsgewicht geleidelijk toegenomen. De laatste vier jaar kan ze haar huishoudelijk werk niet meer doen wegens kortademigheid. Vooral het laatste half jaar zijn de klachten toegenomen: kortademigheid, vooral na de geringste inspanning. Als ze even zit valt ze direct in slaap, soms zelfs tijdens een gesprek. Verder klachten over trekkingen in armen en benen. Ze kan alleen in zittende houding slapen. Dikwijls hoesten, evenwel zonder iets op te geven. Nooit bronchitis of longontsteking gehad. Geen dauwworm, eczeem, hooikoorts of asthma bronchiale in eigen- of familie-anamnese.

De eetlust is overmatig. Vader, moeder en drie broers zijn ook dik. Onderzoek: dyspnoeïsche, cyanotische, extreem dikke vrouw, de adipositas is over het gehele lichaam gelijk verdeeld. Longen en hart geen afwijkingen. Zeer dikke buik met navelbreuk. Intertrigineus eczeem in de huidplooiën. Geen decompensatieverschijnselen. Bloeddruk $140/100$. Gewicht 166 kg, lengte 164 cm. Nierfunctie normaal, urine geen afwijkingen. Circulatie-tijd (arm-tong): 11 seconden. E.C.G.: rechter as-deviatie, verticale stand, kloksgewijze draaiing, normaal sinusrhythme.

Allergietests: intracutaane boompollen, voorjaarspollen en groep haren en veren positief. Eosinophiele granulocyten in het bloed (nuchter): 29×11 , 34×11 , 31×11 . Bij endocrinologisch onderzoek worden geen bijzonderheden gevonden.

Thoraxfoto: het diafragma staat beiderzijds hoog, aan hart en longen geen afwijkingen. Longfunctie-onderzoek: TC 2865 (normaal 4700), VC 1665 (normaal 3600) RV 42% (normaal 25%), FRCr 49% (normaal 39%), FRCh 60% (normaal 47%), Scc 86% (normaal 70%), MAMV 37 liter bij frequentie van 31 (normaal 63).

VC-verandering na adrenaline + 4%, na histamine - 7%, na acetylcholine - 12%.

Stikstof-uitwascurve: $97\frac{1}{2}\%$ N_2 uitgewassen na 60 ademhalingen, gelijkmatige ventilatie. Volumedrukdiagram: de visceuze ademarheid is ongeveer normaal, de elastance is te groot.

Diagnose: Daar verlies van functionerend longweefsel en fibrotische veranderingen van het longweefsel redelijkerwijs waren uit te sluiten, mocht de oorzaak van de longfunctiestoornissen gezocht worden in de extreme adipositas. Er zijn enkele aanwijzingen voor het bestaan van allergische constitutie, bronchospastische factoren zijn niet geheel uit te sluiten.

No	Patient	Sexe	Leef- tijd (ja- ren)	Diagnose	Arteriële zuurstof- verzadi- ging in rust %	Hb g%	Erythrocyten $\times 10^6$	Hema- tocriet %	M.C.V. μ^3	M.C.H. γγ	M.C.H.C. %	Plasma- volume in ml.	Bloedvolume	
													in ml.	ml per m ² lichaamsopp.
1	B. Wa	♂	18	Tetr. v. Fallot	70(3)	20.4(5)	6.44 (4)	60.5(3)	94	30	34	2250	5000	3125
2	T. v. d. A-Bo	♀	34	Mitraalstenose +pulm. hypertensie Eisenmenger?	62(2)	22.4(4)	6.93(2)	73(2)	105	32	31	1700	5000	3086
3	R. Bu	♂	18	Syndr. van Taussig	67(2)	21.3(4)	7.60(3)	77(6)	101	28	28	2180	7270	4433
4	J. Ko	♀	21	Tetr. v. Fallot	79(2)	15.6(4)	4.98(4)	49(4)	100	31	32	2000	3610	2440
5	R. Pie	♂	19	Tetr. v. Fallot	76	22.5(4)	8.56(3)	70(2)	82	26	32			
6	R. Ke	♂	39	?	82.4(5)	19.5(4)	6.45(4)	61(4)	94	30	32			
7	T. A. -An	♀	38	"Pickwickian syndrome"	78.6(6)	(18.1(8)	5.83(10)	59.5(9)	102	31	30	3350	7300	

() aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 13.

Gegevens van het hematologisch onderzoek bij 7 patiënten met hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan longemphyseem (groep A).

Hematological data of 6 patients with hypoxemia due to conditions other than chronic obstructive pulmonary emphysema (groep A).

De longfuncties waren zodanig gestoord dat er een alveolaire hypoventilatie bestond, te meten aan de arteriële zuurstof-onderverzadiging en hypercapnie. Daar patiënte zich aan de controle onttrok, was het ons niet mogelijk, als sluitstuk van de diagnose, de te verwachten verbetering na vermagering na te gaan.

B. Hematologisch onderzoek (tabel 13).

Uitgezonderd patient 4, zien we dat alle patienten een verhoogd hemoglobinegehalte hebben en het aantal erythrocyten verhoogd is. De hematocriet is in alle gevallen verhoogd. Het M. C. V. ligt, uitgezonderd bij patient 5, boven de normaalwaarden, de M. C. H. is bij patient 5 iets te laag en bij patient 2 iets te hoog, terwijl de M. C. H. C. bij de patienten 2, 3 en 7 iets te laag was.

Het bloedvolume werd bij 5 patienten bepaald en blijkt bij de patienten 1, 2, 3 en 7 verhoogd te zijn, dooreen toename van de "red cellmass". Het lichaamsgewicht van patiente 7 was zo extreem, dat het met de gangbare nomogrammen niet mogelijk was het lichaamsoppervlak te bepalen.

C. Erythropoese en hemolyse (tabel 14).

Aanmaak van de erythrocyten.

Relatief blijkt het aantal reticulocyten bij de patienten 2, 4 en 7 hoger dan normaal te zijn, in absolute waarden uitgedrukt zien we bij de patienten 2, 3, 4, 5 en 7 aantallen, welke boven normaal liggen.

Onderzoek met radioactief ijzer Fe^{59} werd bij 5 patienten uitgevoerd.

De plasmaijszerverdwijningstijd ($T_{\frac{1}{2}}$) kan bij patient 4 nog normaal genoemd worden, bij de andere 4 patienten verdwijnt het radioactief ijzer snel tot zeer snel uit de bloedbaan (fig. 38a).

De plasmaijszerturnover is steeds verhoogd. Bij de patienten 1 en 3 worden zelfs extreem hoge waarden gevonden.

Bij de eerste 3 patienten is de maximumutilisatie reeds na 6, 4 en 5 dagen bereikt, bij de patienten 4 en 7 normaal na 9 en 11 dagen. Deze maximumutilisatie ligt bij de patienten 1, 2 en 7 boven de norm (fig. 39).

Afbraak van de erythrocyten.

Het indirect reagerend bilirubinegehalte in het serum werd bij 6 patienten bepaald en bij 5 verhoogd gevonden, waarvan de waarden bij de patienten 3 en 5 toch zeker te hoog genoemd mogen worden. De dagelijkse urobilinoeenuitscheiding in de faeces werd bij 6 patienten onderzocht. Alleen bij patient 3 zien we een te hoge dagelijkse uitscheiding. Bij 4 patienten kon de he-

No	Erythropoese									Hemolyse			
	Reticulocyten		Serum- ijzer γ%	Latente ijzer- bindings- capa- citeit γ%	Onderzoek met radioactief ijzer					Serum- bilirubine gehalte (H.v.d.B.) E	Urobilinogeen uitscheiding in de faeces		Overle- vingsduur v.d. ery's bepaald met Cr ⁵¹ in dagen
	‰	per mm ³			Plasma- ijzer verdwij- nings- tijd (T½) min.	Plasmaijzer turnover		maximum utilisatie			mg/dag	Hemo- lytische index	
						mg/dag	mg/dag per kg. lich. gew.	%	bereikt na aan- tal dagen				
1	9	57960(4)	200	50	18	250	4.72	99.5	6	1.70	-	-	-
2	21	145530(6)	137(2)	250	16	133	2.46	94.5	4	0	89	8	-
3	13	98800(9)	115	250	9	278	5.15	92	5	2.60	380	24.5	-
4	18	84525(10)	180	150	60	60	1.25	90	9	0.90	151	27.1	-
5	15	128400(11)	240	-	-	-	-	-	-	2.00	176	-	23
6	4	25800(9)	165	100	-	-	-	-	-	1.40	169	-	29
7	28	163240(31)	176(3)	250	35	172	2.70*)	95	11	1.05	59	4.3	30

(): aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is

*) berekend naar het ideaal gewicht, de plasmaijzer turnover berekend naar het werkelijke gewicht was 1.01 mg

Tabel 14.

Gegevens van het onderzoek naar de erythropoese en hemolyse bij 7 patienten met hypoxemie t. g. v. andere oorzaken dan longemphyseem (groep A).
Results of the investigation of erythropoiesis and hemolysis of 7 patients with hypoxemia due to causes, otherwise than obstructive pulmonary emphysema (group A).

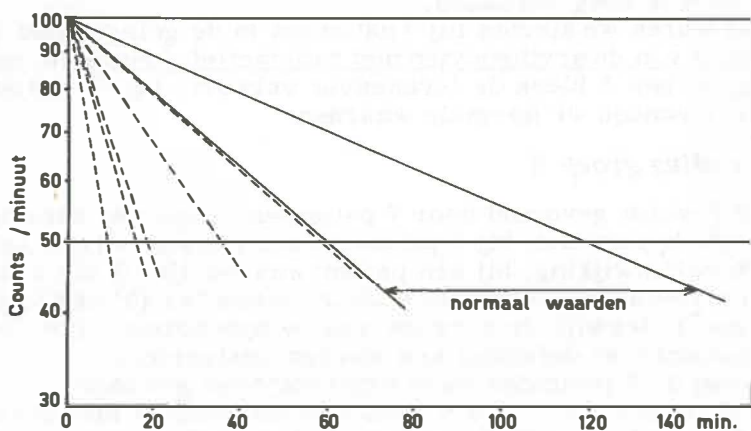


Fig. 38a. De plasma-ijzer-verdwijningstijd ($T_{\frac{1}{2}}$) bij 5 patienten met hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan longemphyseem (groep A).
The plasma-iron disappearance time ($T_{\frac{1}{2}}$) of 5 patients with hypoxemia due to conditions other than chronic obstructive pulmonary emphysema (group A).

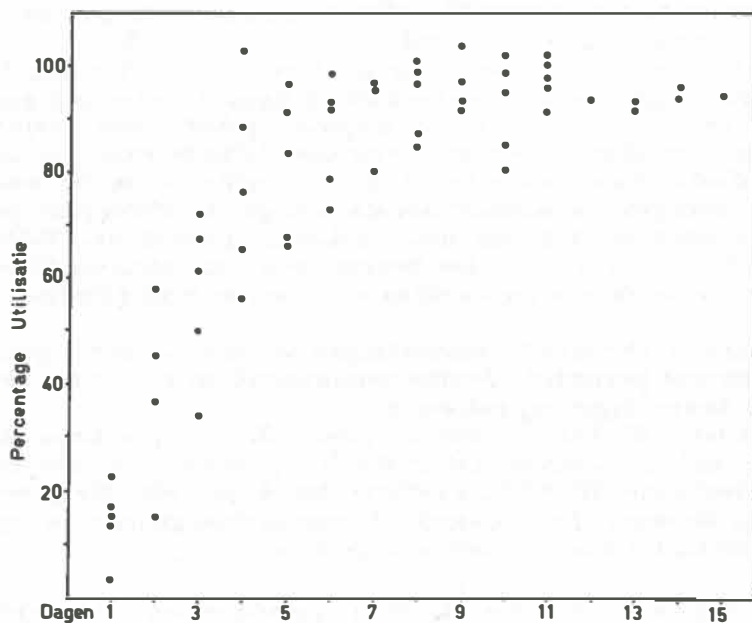


Fig. 39. De utilisatie van radioactief ijzer bij 5 patienten met hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan longemphyseem (groep A).
The utilisation of radioactive iron in 5 patients with hypoxemia due to conditions other than chronic obstructive pulmonary emphysema (group A).

molytische index berekend worden en deze index werd bij patient 3 en 4 te hoog bevonden.

Helaas waren we slechts bij 3 patienten in de gelegenheid de levensduur van de erythrocyten met radioactief chroom te meten. Bij patient 5 bleek de levensduur verkort, bij de patienten 6 en 7 vonden we normale waarden.

Samenvatting groep A.

Groep A wordt gevormd door 7 patienten, allen met ernstige chronische hypoxemie, bij 5 patienten een gevolg van een aangeboren hartafwijking, bij een patient waarschijnlijk als uiting van een alveolaire hypoventilatie door adipositas ("Pickwickian syndrome"), terwijl de oorzaak van de hypoxemie bij de zevende patient niet definitief kon worden vastgesteld.

Bij 6 van de 7 patienten werd erythrocytose gevonden.

Bij 5 patienten werd de erythropoese onderzocht met behulp van radioactief ijzer Fe^{59} en verhoogd gevonden.

De levensduur van de erythrocyten werd bij 3 patienten bepaald met radioactief chroom Cr^{51} en bij 2 patienten normaal en 1 patient verkort gevonden. Bij 2 andere patienten zou er een aanwijzing van verhoogde afbraak kunnen zijn, gezien de uitslag van de hemolytische index.

De arteriële zuurstofverzadiging in rust is, met name bij de patienten met aangeboren hartafwijkingen, meermalen zeer laag en zal reeds na een lichte inspanning nog verder dalen. De mogelijkheid moet worden overwogen dat deze extreem lage zuurstofsaturaties stoornissen in de erythropoese te weeg kunnen brengen, waardoor onvolwaardige erythrocyten gevormd kunnen worden met een verkorte levensduur. Stohlman (1959) wees hierop. De bevindingen van Johnsson (1957) zouden ook op deze wijze verklaard kunnen worden (zie Hoofdstuk I).

Infecties of chronische ontstekingen werden bij deze groep patienten niet gevonden. Vermeldenswaardig is in dit verband de bevindingen bij patient 3:

begin 1949: Hb 125 %, erythrocyten 7.020.000, hematocriet 62.2 %. Enkele maanden later wordt hij opgenomen met een sepsis lenta met Hb 98 %, erythrocyten 4.540.000. Na genezing van de sepsis lenta stegen het hemoglobinegehalte en erythrocytenaantal weer tot het huidige niveau.

3. Erythropoese en hemolyse bij 17 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).

A. Typering van de onderzochte patienten.

Alle patienten waren tijdens het onderzoek opgenomen in de kliniek. De meesten van hen waren reeds kortere of langere

tijd poliklinisch bekend. Sommigen waren al eens eerder opgenomen geweest. De indicatie voor opname was vrijwel steeds voorbereiding en instelling op een therapie van bijnierschors-hormonen.

Voor opname van patienten in deze groep werd de volgende selectie toegepast:

1. Emphyseem moet als hoofdcomponent van het ziektebeeld aanwezig zijn.
2. Er mag geen rechtsdecompensatie bestaan.
3. De hypoxemie moet constant aanwezig zijn.
4. Tijdens het onderzoek mag geen medicamenteuze therapie gegeven worden. In een zelden voorkomend geval, bij ernstige benauwdheidsklachten, werd wel eens een isopropyl-noradrenaline-spray of aminophylline-zetpil gegeven. Bleek in de loop van het onderzoek dat uitstellen van therapie niet langer verantwoord was, dan werd de patient voor ons onderzoek verder uitgeschakeld en deze patienten worden hier dan ook niet vermeld.
5. Ook patienten die, naast het emphyseem, andere aandoeningen hadden, waarvan algemeen bekend is dat ze storende invloeden hebben op het rode bloedbeeld (b.v. rheuma, neoplasmata, uremie), werden voor dit onderzoek uitgeschakeld.

Er werd niet geselecteerd op het voorkomen van (chronische) bronchusinfecties.

Alvorens op het onderzoek naar de erythropoese en hemolyse bij deze patienten in te gaan, is het noodzakelijk aan de hand van anamnese, fysisch-, röntgenologisch- en laboratoriumonderzoek (o.a. longfunctie onderzoek en bacteriologisch onderzoek van het sputum) in het kort een overzicht te geven over de aard en ernst van de longafwijkingen. Deze gegevens worden samengevat in de tabellen 15 tot en met 19.

Anamnese (tabel 15).

Leeftijd: de gemiddelde leeftijd was 52.5 jaar, als volgt verdeeld in de leeftijdsklassen:

leeftijdsklassen (jaren):	aantal patienten:
26-30	1
31-35	0
36-40	1
41-45	2
46-50	0
51-55	6
56-60	2
61-65	4
66-70	1

Sexe: 14 mannen, 3 vrouwen.

No	Naam	Status nr	S	leef- tijd	Dyspnoe d'effort		Bronchus infecties in anamnese	Vroegere ziekten:	Fam. anamnese
					matig + ernstig ++	duur in jaren	- geen - af en toe chronisch + chron. sterk ++	asthma bronchiale A*) hooikoorts H bronchopneumonie B sinusitis S neuspoliepen P	asthma bronch. A chron. hoesters C. H.
1	U. Oos.	2707	m	58	++	18	++	A, B, S, P	A, C. H.
2	K. Nie-M.	D. PK 58415	v	67	++	13	±	B, P	A, C. H.
3	J. Ja.	1376	m	43	++	4	++	A, B	A, C. H.
4	J. Hed.	1401	m	53	++	13	++		A
5	K. Zo-S.	1639	v	53	+	1	+		C. H.
6	P. Ti.	1080	m	51	++	10	++	A, S	A, C. H.
7	J. Tu.	5341	m	43	+	5	++		A
8	J. Lu. B.	111	v	61	+	5	++	A	A, C. H.
9	G. Hol.	1023	m	54	++	8	++	A, B	A
10	K. Bod.	691	m	26	++	6	++	A, B, S	
11	E. v. Dij.	488	m	61	++	11	+		A
12	A. Zwa.	268	m	58	+	16	++	A, B, S	C. H.
13	J. Ne.	1927	m	51	++	11	+	A, B	C. H.
14	J. Cor.	522	m	66	++	4	++	B	
15	J. Sch.	1082	m	62	++	39	+		
16	H. Bos.	4669	m	51	++	14	++	A, B	A
17	W. Sa	3757	m	37	+	5	++	A, B	

Tabel 15.

Gegevens uit de anamnese van 17 emphyseempatienten met hypoxemie (Groep B).

Data from the history of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

*) Hoewel wij zowel het asthma bronchiale en de asthmatische bronchitis als ook een groot deel van het emphyseem als uitingen beschouwen van de asthmatische constitutie (International Bronchitis symposium, Groningen 1960, Löwenberg 1959) wordt hier uitdrukkelijk melding gemaakt van die patienten die duidelijke benauwdheidsaanvallen in de anamnese hadden.

No	Cyanose	Trommelstokvingers	Vatvormige thorax	Beweging v. d. thorax + goed ± matig - slecht	Verlengd expirium	Rhonchi P: piepende V: vochtige	P ₂ > A ₂	Röntgenologisch onderzoek			Locale longafwijkingen (Incl. bronchografie)
								Beweging diaphragma + goed ± matig - slecht	Grootte v/h hart K: klein N: normaal G: vergroot	Prominerende conus pulmonalis	
1	+	-	+	-	+	P	-	-	N	-	Re. sinus gesloten. Emphyseemblaas in de rechter top; Vlekkig-streperige afwijkingen in het rechter bovengebied Bdz, onder naast het hart teveel streperige tekening. Bronchografie: Re. long: ectasiën in cardiale en anterobasale tak R. O. K. Onregelmatig gevormde middenkwabsbronchi. Slijmcystetjes; Li. long: onregelmatige begrenzing van de lingula bronchi, plompe vulling van de onderkwabs bronchi.
2	+	-	+	-	+		-	-	G	+	Sinus bdz. gesloten; Interlobair lijntje rechts midden. In beide ondervelden veel vlekkig-streperige tekening. (Bronchiectasiën?)
3	-	-	+	-	+	P	-	-	N	-	Streperige vlektekening in de Re. top. Bronchografie: geringe perifere vulling, "bronches cassées".
4	+	-	+	-	+	P + V	+	-	N	-	Sinus bdz. gesloten, diaphragma adhaesies. In beide ondergebieden, vooral paracardiaal, vlekkig-streperige tekening (bronchiectasiën?)
5	+	-	+	-	+	P	-	-	N	-	In beide hili veel vaattekening, verder heldere longvelden.
6	+	-	+	-	+	P	+	-	G	-	Sinus bdz. gesloten. Bdz. naast het hart te veel streperige tekening. Enkele vlekjes in het linker onderveld. Bronchiectasiën?
7	-	+	+	-	+	P	-	-	N	-	In beide longen vlekkig-streperige tekening, in het rechter bovengebied meer streperige tekening. Tomogrammen: in beide ondergebieden duidelijke bronchiectatische-fibrotische afwijkingen. In de re. hart-diaphragmahoeek waarschijnlijk een kleine coeloomcyste.
8	+	-	+	-	+	P	-	-	N	-	Trachea, mediastium en hart naar rechts verplaatst. In beide ondervelden vlekkig-streperige tekening. In het rechter bovenveld, paramediastinaal, streperige tekening met meerdere kleine ophelderingen. Bronchografie van Re. long: Cylindrische ectasiën in bovenkwab, sacculaire ectasiën in midden en onderkwab.
9	-	-	+	-	+	P	+	-	N	--	Re. sinus gesloten. In beide ondervelden paracardiaal te veel tekening. bronchografie: Bdz. een spastisch beeld. Talrijke slijmcystetjes, bronchiectasiën vooral in beide onderkwaben.
10	-	+	+	-	+	P + V	-	-	N	-	In beide longen vrij intensieve vlekkige tekening. Tomografisch in beide midden- en ondervelden cysteuze bronchiectasiën en fibrotische veranderingen.
11	+	-	+	-	+	P	+	-	G	-	Sinus bdz. gesloten. Re. midden een interlobairlijntje.
12	-	-	+	-	+	P	-	-	N	-	Sinus bdz. gesloten, meerdere diaphragma adhaesies. In beide bovengebieden streperige tekening, in beide ondergebieden grote emphysemateuze bullae. Bronchografie van Li. long: slijmcystetjes, stop in de lingula bronchus kort na afgang (bronchoscopie: slijmprop), sterke spasmen in diverse onderkwabstakken met "bloemetjes" (Israëls 1952).
13	-	-	+	-	+	P	-	-	N	-	Linker sinus gesloten, enkele adhaesies aan het diaphragma.
14	+	-	+	-	+	P	-	-	N	-	Sinus bdz. niet fraai vrij. In het linker onderveld wat vlekkig-streperige tekening.
15	+	-	+	-	+	P	-	-	N	-	Teveel streperige tekening onder de rechter hilus, in het rechter middenveld en beide ondervelden (bronchiectasiën?).
16	+	+	+	-	+	P + V	-	-	N	-	De rechter diaphragmahelft staat een handbreed hoger dan links en wordt gering paradox bewogen (gevolg van vroeger verrichte phrenicus exhaeresis). In beide midden- en ondervelden vlekkige tekening en meerdere dunwandige ophelderingen. Kalkvlekken in rechter hilus en middenveld. Bronchografie linker long: slijmcystetjes, holten in de lingula, cylindrische ectasiën in de onderkwab.
17	+	-	-	±	-	P + V	-	±	N	-	Beiderzijds onder naast het hart streepvormige en vlekkige tekening. Bronchografie linker long: slijmcystetjes, in de lingula en onderkwabs-takken cylindrische en ampullaire ectasiën. Rechter long: sacculaire en ampullaire ectasiën aan de takken van midden- en onderkwab.

Tabel 16.
Gegevens verkregen uit het fysisch- en röntgenologisch onderzoek bij 17 emphyseempatiënten met hypoxemie (groep B).
Clinical data of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

Dyspnoe d'effort: Dit was een bij alle patienten voorkomende klacht. We stelden deze klacht op matig, wanneer een normale arbeid niet mogelijk was en ernstig, wanneer de kortademigheid reeds optrad na een lichte inspanning, zoals een korte wandeling. Vrijwel alle patienten waren invalide verklaard. Bij benadering kon worden opgegeven hoe lang deze klacht bestond. Wij zijn ons echter bewust dat het geleidelijk ontstaan van de kortademigheidsklachten het zeer moeilijk maakt exacte waarden hiervoor te geven.

Bronchusinfecties: Twee patienten gaven af en toe etterig sputum op, de anderen voortdurend min of meer slijmig-purulent sputum. Alle patienten vermelden perioden van acute exacerbaties met koorts, vooral in de wintermaanden.

Asthma bronchiale. Periodiek voorkomende benauwdheidsaanvallen (zie noot onder tabel 15) kwam bij 10 patienten in de anamnese voor, ook 10 maal bronchopneumoniën, terwijl neuspoliepen en/of sinusitis 5 maal werden vermeld. Van de familieleden (vader, moeder, broers, zusters en kinderen) werd 10 maal het voorkomen van asthma bronchiale gemeld, 5 maal waren andere familieleden chronische hoesters, terwijl dit laatste nog 3 maal in de familie-anamnese voorkwam, zonder dat er daarnaast duidelijk sprake was van asthma bronchiale in de familie.

Physisch onderzoek (tabel 16).

Een lichte cyanose van de lippen en soms ook aan oren of nagels, werd 11 maal gezien.

Trommelstokvingers werden slechts 3 maal gevonden.

Een vatvormige thorax, welke bij respiratie slecht bewoog, werd bij alle patienten gezien, bij patient 17 was dit echter niet duidelijk, hoewel de bewegingen van de thorax hier ook niet optimaal waren.

Verlengd expirium met piepende en in sommige gevallen ook vochtige rhonchi, werd steeds gevonden. Echter ook hier weer bleek bij patient 17 het expirium niet duidelijk verlengd.

De tweede pulmonaaltoon was in 4 gevallen luider dan de tweede aoratoon.

Röntgenologisch onderzoek (tabel 16).

Bij doorlichten bleek het diafragma steeds een lage stand in te nemen en slecht te bewegen, zoals ook bij physisch onderzoek reeds was gevonden (patient 17: matig bewogen diafragma).

In 3 gevallen bleek de rechterkamer licht vergroot te zijn en slechts in één geval werd een matig prominierende conus pulmonalis gezien.

Negen maal was de sinus phrenico-costalis gesloten.

Bronchuswanddeformaties en bronchiëctasiën, in verschillende vormen, in de midden- en onderkwabben werden 8 maal bronchografisch of planigrafisch aangetoond. Daarnaast bleken bij 4 patienten op de thoraxfoto afwijkingen te zijn in de onder-velden, suspect voor bronchiëctasiën. Slijmcystetjes waren op de bronchogrammen van 5 patienten te zien. In meerdere gevallen was het bronchografisch onderzoek vroeger reeds verricht. Van enkele patienten waren de longfuncties zodanig gestoord, dat we dit onderzoek liever achterwege lieten.

Emphyseemblasen waren in twee gevallen aanwezig.

Bij de patienten 1, 3, 7, 8 en 16 werden op de thoraxfoto geringe afwijkingen gevonden, welke erop zouden kunnen wijzen, dat de patient een tuberculeuze infectie had doorgemaakt. Teken van actieve tuberculose werden tijdens het onderzoek echter niet gevonden.

Laboratoriumonderzoek (tabel 17).

De circulatietijd, gemeten als arm-tongtijd met $MgSO_4$, was, in een enkel geval uitgezonderd, steeds wat aan de korte kant.

Het aantal eosinophile leucocyten in het bloed was bij 5 patienten groter dan 250 per mm.

Het allergie onderzoek leverde slechts bij 4 patienten een of meerdere positieve huidreacties op, zoals te verwachten was in deze leeftijdsgroep. Het inhalatieonderzoek viel steeds negatief uit.

De bezinkingssnelheid der erythrocyten was bij 8 patienten hoger dan 10 mm na een uur.

Sputumonderzoek (tabel 17).

Slechts één patient gaf tijdens de opname in de kliniek geen sputum op. Om enig inzicht te krijgen in de expectoratie van de patienten, werd de dagelijkse inhoud van de sputumpot gemeten en het gemiddelde genomen over een aantal dagen. Het is duidelijk dat het weergeven van de expectoratie in volume-eenheden op zijn minst dubieus genoemd moet worden, temeer daar alle patienten gedurende de opname zoveel mogelijk gemobiliseerd waren.

Het aspect van het sputum was meestal slijmig-etterig, waarbij de purulente component dikwijls overheerste. Patient 5 gaf slechts slijmig sputum op, terwijl de sputa van de patienten 16 en 17 uitgesproken etterig waren.

In het grampreparaat werden vrijwel steeds veel polynucleaire leucocyten gevonden. Veertien maal werden micro-organismen gezien in het grampreparaat, 12 maal gelukte het uit deze sputa bacteriën te kweken: 8 maal *Haemophilus influenzae*, waarvan 7 maal met andere flora: pneumococci (5 maal)

No	circ. tijd (mg SO ₄ arm-toef (sec.))	Bloed- eosino- phile mm ³	Allergie-onderzoek + positief + zwak positief - negatief? niet verricht		B. S. E. na een uur	Sputumonderzoek				
			cutaan of intracutaan	inhalatie- onderzoek		Hoeveelheid in ml. () = aantal dagen waarvan gemiddelde genomen is	Macroscopisch aspect S: slijmig E: etterig SE: slijmig; etterig	Grampreparaat	Kweek	Typeringen of identificaties
1	11	29x11	-		24	41(25)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes Gram+diplococcen	Haemophilus inf. Pneumococcen	
2 ^{*)}	10	14x11	+ en +	?	6	0				
3	11	30x11	-		25	31(21)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes Gram+diplococcen	Haemophilus infl. Pneumococcen	
4	11	15x11	-		1	17(22)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes Gram+diplococcen	Haemophilus infl. Proteus Pneumococcen	
5	13	58x11	-		3	27(21)	S	Matig aantal polyn. leuc. Geen bact.		
6	8	20x11	-		9	12(31)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes	Haemophilus infl.	
7	10	25x11	-		36	10(16)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes	Negatief.	
8	10	14x11	-		38	12(36)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes	B. pyocyaneus en muceuze pyocyaneus	
9	9	11x11	-		5	9(11)	SE	Veel polyn. leuc. Geen bacteriën.		
10	10	18x11	+	-	11	34(33)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staven met kapsel	Klebsiella	Klebsiella pneumoniae
11	11	15x11	-		7	11(22)	SE	Matig aantal polyn. leuc. Gram-coccen en Gram+coccen in diplo	Micrococcus catarrhalis en pneumococcen	Pneumococcen type 6
12	10	10x11	+	?	15	20(29)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes en Gram+coccen in groepjes	Haemophilus infl. en staphilococcen	
13	11	40x11	+	-	12	13(13)	SE	Matig aantal polyn. leuc. Gram-coccen	Micrococcus catarrh.	
14	14	17x11	-		7	14(31)	SE	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes Gram+diplococcen	Haemophilus influ- enzae en pneumo- coccen.	Haem. infl. zonder kapsel
15	10		-		1	11(14)	SE	Matig aantal polyn. leuc. Gram: staafjes	Negatief.	
16	11	16x11	+	-	9	97(47)	E	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes Gram+coccen in ketens	Haemophilus infl. en streptococcen	Haem. infl. zonder kapsel
17	12	12x11	-		29	63(48)	E	Veel polyn. leuc. Gram-staafjes Gram+coccen in diplo en ketens	Haemophilus infl. Streptococcen en pneumococcen	Haem. infl. zonder kapsel vergroeende en hemolytische streptococcen pneumococcen type 14

*) Bij poliklinische controle, 4 weken na opname, gaf deze patiënte purulent sputum op en werden in het preparaat op de voedingsbodem Haemophilus influenzae gevonden.

Tabel 17.
Gegevens van het laboratoriumonderzoek bij 17 emphyseempatienten met hypoxemie (groep B).
Clinical data group B (continued).

No	Totaal Capaciteit (TC) in cc		Vitale Capaciteit (VC) in cc		Residuaal Volume (RV) % van de TC		Functionele Residuaal capaciteit in rust (FRCr) % van de TC		Functionele Residuaal Capaciteit bij hyperventilatie (FRCh) % van de TC		Een Seconde Capaciteit (expiratoir)(SCE) % van de VC		Maximum Ademminuutvolume (M.A.M.V.) in liters			0.3 mgr adrenaline s.c.			25 mgr thiazinamidum i.m.		
																VC verandering in % t.o.v. normale VC	SCE % VC		VC verandering in % t.o.v. normale VC	SCE % VC	
	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	frequentie per minuut		voor	na		voor	na
1	4800	3310	3400	1900	32	42.5	47	70	57	87	63	35	51	20.5	28	+ 3	35	37	+ 4	31	30
2	3980	4610	2800	1265	38	72.5	51	80.5	63	99	59	31	38	11.2	28	+ 1	31	35	+ 11	33	32
3	5420	5810	4000	2965	26	43.5	40	61	48	91	69	26	60	23.3	28	+ 10	26	25	+ 20	26	27
4	6260	4825	4500	1900	30	60.5	44	72	53	102	65	24	72	15.6	26	+ 1	24	32	+ 13	25	29
5	4900	4830	3450	2665	30	45	44	58	53	72	65	27	53	27	28	+ 17	27	33	+ 15	42	50
6	4800	4430	3500	1965	28	55	43	68	52	92.5	66	27	55	15.3	27	+ 10	27	22	+ 19	28	28
7	6260	4040	4750	2265	26	44	40	58	48	71	69	36	84	26.1	29	+ 4	38	37	+ 27	51	46
8	3660	2660	2500	1035	33	61	48	77	58	90	62	32	36	10.6	32	+ 7	32	35	+ 17	34	36
9	5200	4650	3800	2165	30	53	45	67	54	70	64	27	59	17.4	29	+ 12	27	26	+ 24	26	28
10	5900	4220	4600	2535	23	44	36	73	41	84	75	28	88	17.4	29	- 1	28	33	+ 5	38	46
11	4600	7350	3200	2400	33	67	48	77	58	92	62	24	47	18	30	+ 3	26	23	+ 9	27	27
12	6800	9030	4700	3200	32	66.5	47	78.5	57	-	63	25	67	30	33	+ 5	25	29	+ 31	35	35
13	5000	5240	3775	2000	28	61	43	77	52	95.5	66	21	61	11	30	+ 20	21	20	+ 24	29	27
14	8000	7070	5500	4135	39	41	51	78	64	93	59	21	73	24.3	26	-	-	-	+ 20	21	23
15	5300	5290	3600	2565	34	51	49	63	59	90	61	30	52	20	23	+ 8	30	33	+ 29	30	27
16	5540	3995	3940	2100	28	47	43	67	52	67	66	35	65	20	30	+ 10	47	49	+ 9	48	50
17	5780	7200	4300	3500	25	51	38	59	46	72	71	38	76	50	30	+ 9	47	59	+ 25	51	53

Tabel 18,
Gegevens over de longfuncties bij 17 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).
The lung functions of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

proteus, staphilococcen en streptococcen (2 maal), patient 8 had een bronchusinfectie met *B. pyocyaneus*, patient 10 met *Klebsiella pneumoniae*, patient 11 met *Micrococcus catarrhalis* en pneumococcen, patient 13 met *Micrococcus catarrhalis*. Bij 9 patienten werd dus in het sputum verschillende bacteriesoorten gevonden, meestal *Haemophilus influenzae* met pneumococcen. Bij de beschrijving van de mogelijke oorzaken voor het wegblijven van de erythrocytose zal verder nog aandacht worden geschonken aan de bronchusinfecties.

Het voorkomen van eosinophile granulocyten in het sputum werd slechts af en toe nagegaan. Op grond van de waarnemingen van Israëls (1953) mag worden verondersteld dat deze cellen, in deze meestal purulente sputa, slechts in geringe mate of geheel niet aanwezig zullen zijn.

Ook de arteriële zuurstofverzadiging van deze 17 patienten zal hierna uitvoeriger worden besproken. Hier zij slechts verwezen naar tabel 20, waaruit blijkt dat de zuurstofsaturatie van het arteriële bloed steeds te laag was, slechts in 3 gevallen is de gemiddelde waarde iets hoger dan 90 %.

No	Stikstof uitwascurve		Volume- Druk Diagram.	
	Aantal ademhalingen waarna 97½ % N ₂ is uitgewassen.	Ventilatie - : gelijkmatig + : ongelijkmatig	Elastance in cm H ₂ O/l.	Visceuse ademarbeid in gr.cm/cc
1	90	+	5.2	15.7
2			8.2	14.2
4	110	+		
6	40	+		
8	50	+	30.0	40.0
9	55	+		12.3
10	47	+	13.2	11.6
11	105	+	13.6	13.0
13	60	+	4.9	4.2
14	75	+	5.2	3.3
15	40	+	7.6	7.05
16	35	+	7.6	6.3
17	48	+	4.8	4.6

Tabel 19.

Gegevens verkregen uit onderzoeken met de z.g. stikstofuitwascurve en/of het volume-drukdiagram bij 13 patienten met hypoxemie bij longemphyseem (groep B).
Data from the pulmonary nitrogen washout curve and/or volume-pressure diagram of 13 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

Longfunctie-onderzoek.

In tabel 18 en 19 worden de gegevens vermeld van de longfunctie-onderzoeken. Hierbij kan het volgende worden opgemerkt; slechts bij de patienten 2, 11, 12 en 17 was de ac-

tuele T.C. duidelijk groter dan de normaalwaarde, daarentegen bij 9 andere patienten duidelijk kleiner dan normaal. Daar per definitie de T.C. bij longemphyseem verhoogd is, zal er of bij onze patienten geen emphyseem aanwezig zijn of er bestaan, naast het emphyseem, afwijkingen die de T.C. doen afnemen. Uit het röntgenologisch onderzoek was ons reeds bekend dat pleura-adhaesies en fibrotische veranderingen in de longen bij onze patienten voorkwamen.

Ook de dikwijls sterke afname van de V.C. zou in deze richting kunnen wijzen, maar zal anderzijds toch ook in belangrijke mate een gevolg zijn van de meestal sterk verhoogde F.R.C.r.

Ook het R.V. is steeds verhoogd, bij 10 patienten zelfs hoger dan 50 % van de actuele T.C.

Het M.A.M.V. is steeds zeer veel kleiner dan verwacht mocht worden, maar meertypend voor de aard van de functiestoornis is de stijging van de F.R.C.h. en vooral de dikwijls sterk gestoorde S.C.e.

Na een subcutane injectie van 0.3 mg adrenaline steeg vrijwel steeds de V.C., bij 6 patienten was deze toename groter dan 10%, berekend als percentage van de normale V.C. Het effect van 25 mg thiazinamidum (Multergan) intramusculair op de V.C. was echter steeds veel duidelijker, bij 13 patienten een toename groter dan 10%, waarvan bij 8 patienten zelfs een stijging van 20% of groter, berekend als percentage van de normale V.C.

Het effect van deze pharmaca op de S.C.e. was meestal positief, tweemaal dubieus verlaagd. Bij daling van de in procenten uitgedrukte waarden dienen we te bedenken dat in absolute zin de S.C.e. wel degelijk gestegen kan zijn, daar de V.C. na de toediening van deze stoffen ook gestegen is.

Bij 12 patienten werd aan de hand van een stikstofuitwascurve de kwaliteit van de ventilatie beoordeeld (tabel 19). Vrijwel steeds was er een duidelijk vertraagde gasmengingen, gezien de vorm van de curve, bleek de ventilatie steeds ongelijkmatig te zijn.

Tenslotte werden bij 10 patienten z.g. volume-druk diagrammen gemaakt. De elastance was bij de patienten 8, 10 en 11 sterk verhoogd, bij de patienten 2, 15 en 16 mogelijk licht verhoogd. De visceuze ademarbeid was steeds groter dan normaal. Uit de volume-druk diagrammen blijkt dus dat bij onze patienten vooral sprake is van een verhoogde weerstand in de luchtwegen, terwijl daarnaast in enkele gevallen "stugge" longen worden gevonden.

Electrocardiografisch onderzoek werd bij alle patienten verricht. Sluiter (1955) memoreerde reeds, dat door de meestal slechts lichte drukverhoging in de kleine circulatie dit onderzoek bij patienten met diffuus longemphyseem van beperkte

Patient	Art. O ₂ sat. (gemiddeld) %	Hemoglobine g %	Erythrocyten $\times 10^6$	Hematocriet %	Kleurindex	M.C. ₃ V. μ	M.C.H. $\gamma\gamma$	M.C.H.C. %	Diameter van ery's μ	Plasma vol. ml.	Ery's. vol. ml.	Bloedvol. ml.	Bloedvol. per m ² lich. oppervlak ml
1	80.7(6)	14.0(3)	4.16(3)	47(3)	1.05	111	34	30	7.15(2)	2800	1960	4560	2520
2	79.1(5)	17.0(3)	5.04(4)	55(3)	1.05	109	34	31	7.0(7)	2430	2430	4860	3120
3	87.1(9)	15.5(3)	4.76(3)	47.5(4)	1.0	100	32	33	7.0(3)	2540	1980	4530	2800
4	71.2(7)	17.7(3)	5.58(4)	63(3)	1.0	111	32	28	7.2(3)	2570	3430	6000	2970
5	84.25(4)	15.4(3)	4.90(3)	47(4)	1.0	98	31	33	7.0	2120	1850	3770	2371
6	82.5(8)	15.5(4)	4.57(7)	48(8)	1.05	105	34	32	7.1(3)	2410	1890	4300	2430
7	80.4(6)	13.8(5)	4.46(5)	44(5)	0.95	99	31	32	7.1(3)	2570	1850	4220	2410
8	84.3(7)	12.8(6)	3.80(5)	37.5(6)	1.05	99	34	34	8.2(3)	2170	1120	3290	2160
9	82.5(9)	14.0(7)	4.27(6)	44(8)	1.0	103	33	32	7.3(3)	2520	1880	4200	2593
10	87.3(6)	13.4(6)	4.30(6)	44(7)	0.95	102	31	30	7.3(3)	2500	1870	4170	2510
11	86.4(4)	14.7(6)	4.52(8)	45(8)	1.0	100	33	32	7.2(2)	2630	1970	4800	2963
12	88.0(4)	11.7(10)	4.10(10)	40(10)	0.9	98	28	29	7.2(2)				
13	91.8(4)	15.1(7)	4.48(8)	48(5)	1.05	93	34	32	7.1(3)				
14	90.7(6)	14.8(8)	4.88(8)	48(7)	1.0	97	33	31	7.0(3)				
15	88.25(4)	14.8(6)	4.48(8)	44(6)	1.0	102	33	33	8.8(3)				
16	84.5(5)	14.8(14)	4.54(16)	45(16)	1.0	101	33	33	7.3	2500	1740	4240	2140
17	91.4(4)	11.8(12)	3.92(13)	37(12)	0.95	106	30	32	7.1(3)	3600	1900	5500	2710

() aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 20.

Gegevens verkregen uit het hematologisch onderzoek bij 17 patienten met hypoxemie bij
longemphyseem (groep B).
Hematological data of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and
hypoxemia (group B).

waarde is. Temeer geldt dit, wanneer praecordiale afleidingen over de rechter thoraxhelft ontbreken, zoals bij onze patiënten steeds het geval was. Daarom zullen we hier volstaan met te vermelden dat bij 9 patiënten een sterke kloksgewijze draaiing gevonden werd, en bij 5 patiënten een z. g. P pulmonale.

Tekenen van complete of incomplete rechter bundeltakblok, rechts overheersing of rechts hypertrophie werden niet gevonden.

Wanneer we de gegevens, verkregen uit anamnese, fysisch-, röntgenologisch- en laboratoriumonderzoek van de hierboven beschreven 17 patiënten samenvatten, blijkt, dat alle patiënten leden aan een ernstig, diffuus longemphyseem, vrijwel steeds samengaannde met een chronische bronchusinfectie.

In 13 gevallen werden bronchiëctasiën aangetoond of zeer waarschijnlijk geacht, zodat het voorkomen van fibrotische veranderingen in het longweefsel in de meerderheid van de gevallen aannemelijk lijkt, wat ook in het longfunctie-onderzoek tot uiting kwam.

Bij alle patiënten werd een arteriële zuurstofonderverzadiging gevonden, meestal lager dan 90 %.

Decompensatie van het rechter hart werd niet gevonden, het voorkomen van een lichte overbelasting van het rechter hart lijkt in een aantal gevallen wel waarschijnlijk.

B. Hematologische gegevens (tabel 20).

Het hemoglobinegehalte is alleen bij de patiënten 2 en 4 duidelijk hoger dan normaal, daarentegen bij de patiënten 7, 8, 10, 12 en 17 meer of minder lager dan normaal.

Het aantal erythrocyten is bij patient 4 licht verhoogd, bij de patiënten 1, 8, 9, 10, 12 en 17 iets lager dan normaal.

De hematocriet is bij de patiënten 2 en 4 duidelijk hoger dan normaal en alleen bij patient 17 vinden we een te lage waarde.

De kleurindex en de diameter van de erythrocyten vallen binnen de normale waarden.

De M. C. V. blijkt in alle gevallen groter te zijn dan normaal, de M. C. H. is eveneens meestal te hoog of aan de bovengrens van normaal. De M. C. H. C. is in 7 gevallen lager dan normaal, bij de resterende 10 patiënten normaal of laag normaal (zie ook fig. 39a, 40 en 41). De gemiddelde hoeveelheid hemoglobine per erythrocyt is dus toegenomen, maar gaat meer-malen niet parallel met de volumetoe name van de rode cel, zodat bij een aantal patiënten de M. C. H. C. te laag uitvalt.

Het bloedvolume per vierkante meter lichaamsoppervlak is bij de patiënten 2, 4, 11 en 17 waarschijnlijk hoger dan normaal, bij de patiënten 2 en 4 t. g. v. een gestegen erythrocytenvolume, daarentegen wordt bij de patiënten 11 en 17 een abnormaal hoog plasmavolume gevonden.

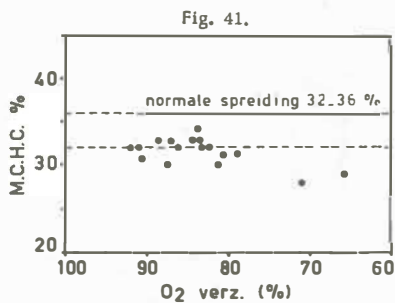
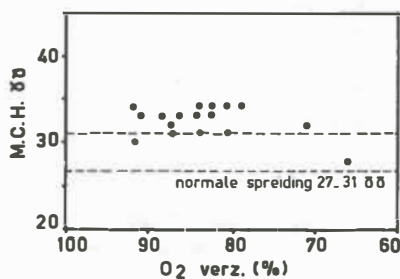
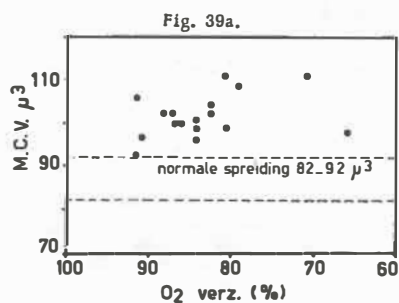


Fig. 39a, 40 en 41. De M.C.V., M.C.H. en M.C.H.C. bij 17 patienten met emphyseem (groep B) en de correlatie van deze waarden met de arteriële zuurstofverzadiging (groep B).
The M.C.V., M.C.H. and M.C.H.C. of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and the correlation of these values with the arterial oxygen saturation (group B).

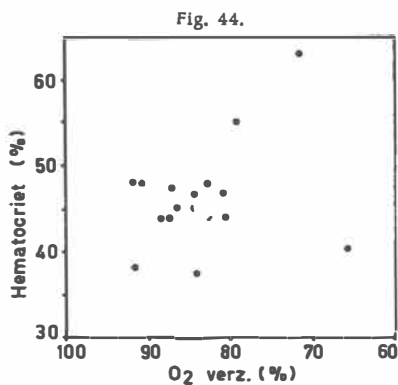
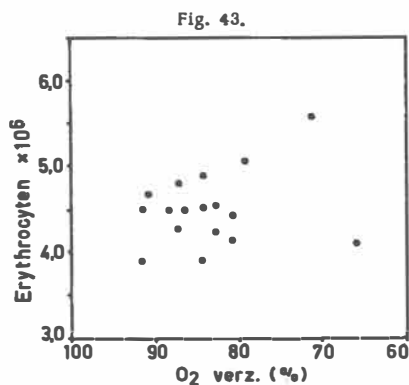
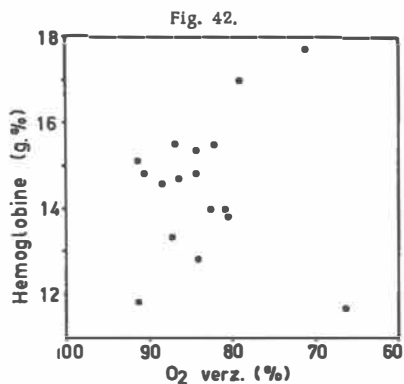


Fig. 42, 43 en 44. De correlatie tussen hemoglobinegehalte, erythrocytenaantal en de arteriële zuurstofverzadiging bij 17 emphyseepatienten (groep B).
The correlation between hemoglobin level, erythrocyte count hematocrit and the arterial oxygen saturation of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema (group B).

No	Reticulocyten		Beenmergonderzoek			Serum- ijzer $\gamma\%$	Latente ijzer- bindings- capaciteit $\gamma\%$	Onderzoek met Fe^{59}				
	‰	absoluut mm^3	% witte cellen	% rode cellen	$\frac{M}{E}$ ratio			Plasma- ijzer verdwij- ningstijd min.	Plasma- ijzer turnover mg/dag	Plasma- ijzer turnover mg/dag per kg lich. gew.	Maximum utilisatie	
											%	bereikt na aantal dagen
1	15	62400(12)	80	20	4.0:1	120	225	48	65	0.88	96	8
2	10	50400(11)	70	30	2.4:1	233	100	143	41	0.72	85	8
3	11	52580(10)	77	23	3.4:1	93	200	24	99	1.57	99	7
4	6	33480(13)	71.4	28.6	2.5:1	159	200	112	36	0.44	99	14
5	8	43200(10)	-	-	-	113(2)	250	60	50	0.93	84	6
6	12	54840(20)	76.9	23.1	3.3:1	158(3)	200	52	57	0.82	94	7
7	15	66900(18)	69.1	30.9	2.2:1	82(2)	200	46	41	0.68	91	8
8	10	38000(25)	72	28	2.6:1	130(2)	175	32	81	1.56	99.5	7
9	7	29890(26)	71.6	2.84	2.5:1	141(3)	200	66	69.5	1.26	92.5	11
10	9	38700(30)	76.2	23.8	3.2:1	101(2)	250	28	104	1.03	98	8
11	9	40680(9)	77.3	22.7	3.4:1	117(2)	200	47	44	0.76	94.5	6
12	18	73800(20)	-	-	-	143	50	-	-	-	-	-
13	11	49390(23)	-	-	-	193(3)	200(2)	-	-	-	-	-
14	11	51260(17)	-	-	-	133(3)	200	-	-	-	-	-
15	11	49280(18)	-	-	-	162(3)	150	-	-	-	-	-
16	10	45400(10)	75.2	24.8	3.0:1	83(2)	250	25	73	0.88	80	5
17	8	31360(11)	75.1	24.9	3.0:1	74(2)	250	29	97	0.89	98	8

() aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is

Tabel 21.

De erythropoese gemeten aan de hand van reticulocyten tellingen, beenmergonderzoek en onderzoek met radioactief ijzer (Fe^{59}) bij 17 patienten met hypoxemie bij diffuus long-emphyseem (groep B).

The erythropoiesis, investigated with the reticulocyte count and of $\frac{M}{E}$ ratio of the bone marrow and with the radioactive iron technic, of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

Overzien we de gegevens verkregen uit het hematologisch onderzoek, dan blijken er slechts in twee gevallen (2 en 4) aanwijzingen te zijn voor het bestaan van een geringe mate van erythrocytose. Beide patiënten hadden een arteriële zuurstof-onderverzadiging beneden 80 %.

Daarnaast valt op dat de patiënten 8, 10, 12 en 17 lijden aan een lichte normochrome anemie.

In de figuren 42, 43 en 44 is het hemoglobinegehalte, het aantal erythrocyten en de hematocriet uitgezet tegenover de arteriële zuurstofverzadiging. Een significante correlatie kon niet worden aangetoond.

C. Erythropoese en hemolyse.

De mate van aanmaak van erythrocyten werd beoordeeld aan de hand van tellingen van reticulocyten in het perifere bloed en van de rode en witte reeks in het beenmergpreparaat. Met radioactief ijzer werd de erythropoese ook kwantitatief onderzocht (tabel 21).

Een uitgesproken reticulocytose werd niet gevonden, wel vonden we bij enkele patiënten (1, 7 en 12) vrij hoge waarden. Meestal liggen de gevonden waarden boven het gemiddelde van de door ons vermelde normaalwaarden.

Beenmergonderzoek werd bij 12 patiënten verricht. De $\frac{M}{E}$ ratio is bij 5 patiënten kleiner dan 3:1, wat zou kunnen wijzen op een verhoogde erythropoese.

Onderzoek met radioactief ijzer werd bij 13 patiënten verricht.

De plasmaijszerverdwijningstijd ($T_{\frac{1}{2}}$) was bij 10 patiënten 60 minuten of korter (fig. 45).

De plasmaijszerverturnover in mg per dag was bij 8 patiënten verhoogd en berekend als mg per dag per kg lichaamsgewicht bij 10 patiënten verhoogd.

De maximale hoeveelheid radioactief ijzer in de erythrocyten werd, zoals gewoonlijk, na 7 tot 11 dagen gevonden, bij de patiënten 5, 11 en 16 lijkt deze tijd iets verkort, bij patiënt 4 daarentegen iets langer dan normaal.

De hoeveelheid radioactief ijzer die tenslotte in de erythrocyten werd teruggevonden, bleek bij 6 patiënten groter te zijn dan 95 %, terwijl bij 3 patiënten deze maximum utilisatie lager was dan 90 % (fig. 46).

De afbraak van erythrocyten (tabel 22): De osmotische resistentie van de rode bloedlichaampjes is bij de patiënten 3, 4, 12 en 13 mogelijk iets afgenomen, doch uitgesproken afwijkingen werden niet gevonden.

Hetzelfde geldt voor de pH resistentie, bij 12 patiënten on-

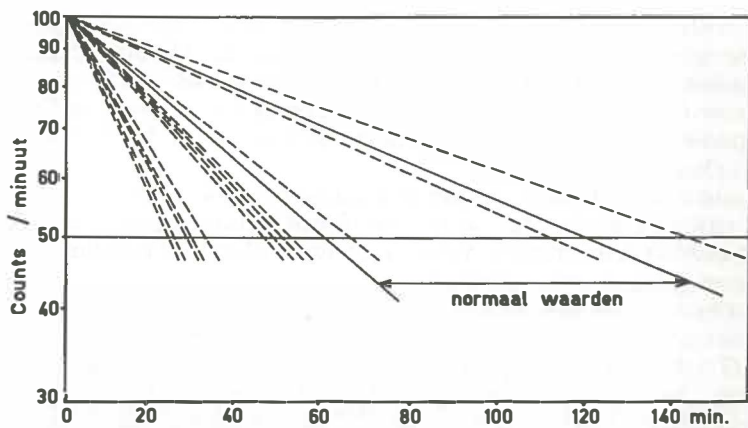


Fig. 45. De plasmaijzer-verdwijningstijd ($T_{\frac{1}{2}}$) bij 13 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).
The plasma-iron disappearance time ($T_{\frac{1}{2}}$) of 13 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

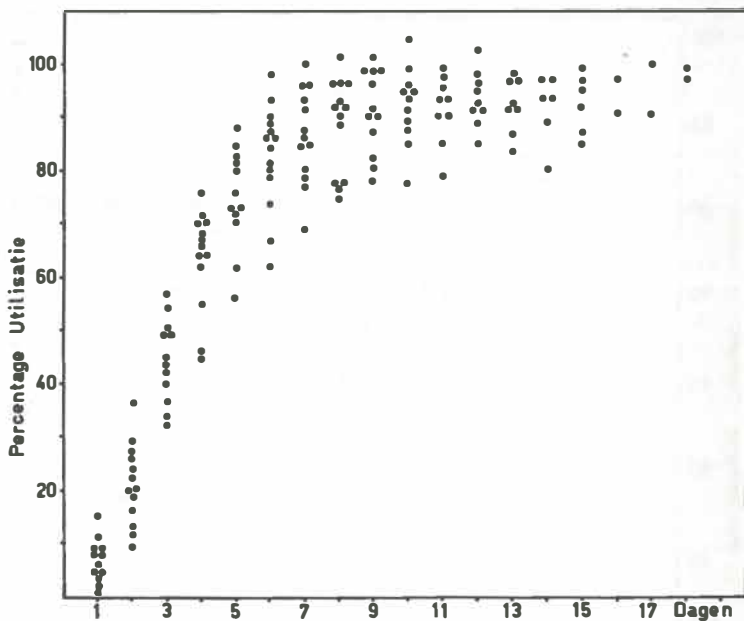


Fig. 46. De utilisatie van radioactief ijzer Fe^{59} bij 13 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).
The percentage of radio-iron reappearace in the red cells in 13 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

derzocht, die bij de patienten 2, 4, 7, 11 en 17 iets lijkt afgenomen, bij patient 5 daarentegen verhoogd.

De hoeveelheid indirect reagerend bilirubine in het serum is meestal normaal, bij enkele patienten (2, 4, 6, 7 en 9) gering verhoogd.

De urobilinoeenuitscheiding in de faeces per dag is in het algemeen aan de lage kant. De hemolytische index is bij patient 8 iets boven normaal, verder vonden we steeds normale waarden, soms lager dan normaal.

Duidelijke aanwijzingen voor versterkte bloedafbraak werden met deze methodieken dus niet gevonden.

Toch blijkt de "apparent half survival time" van de erythrocyten, bij 15 patienten gemeten met radioactief chroom, bij 12 patienten korter te zijn dan 27 dagen, waarvan 7 zelfs 21 dagen of korter, hetgeen wijst op een lichte tot matige afname van de levensduur van de erythrocyten (fig. 47).

Bij 5 patienten hebben we geregeld de radioactiviteit gemeten boven hart, lever en milt tot de "apparent half survival time"

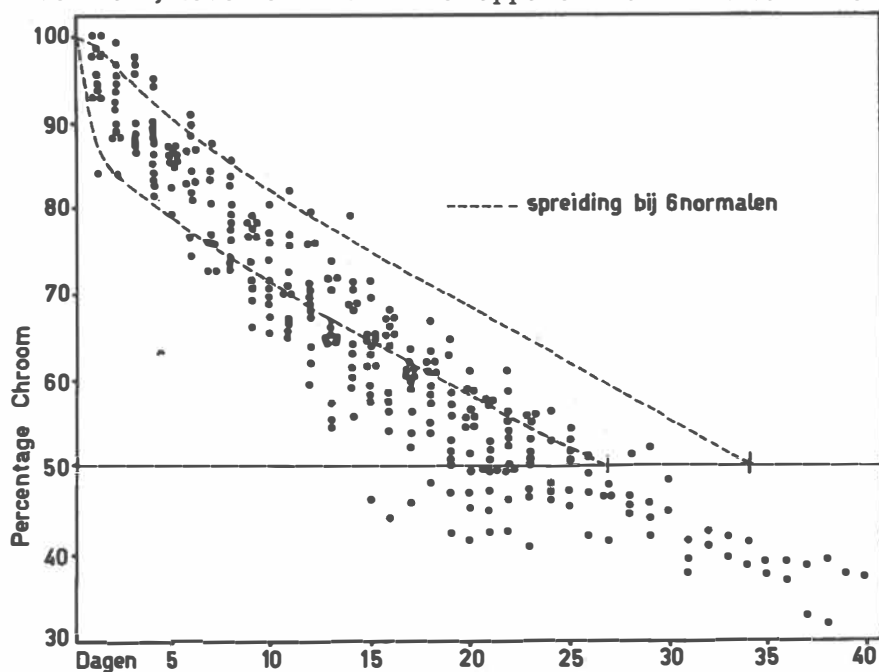


Fig. 47. De levensduur van erythrocyten bepaald met radioactief chroom Cr^{51} , de "apparent half survival time", bij 15 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).

The apparent half survival time of Cr^{51} -tagged erythrocytes of 15 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

No	Osmotische resistentie v. d. erythrocyten	pH resistentie v.d. erythrocyten			Serum- biliru- bine gehalte (H.v.d.B) E	Urobilino- geen- uitscheiding in de faeces		Onderzoek met radioactief chroom (Cr ⁵¹)				
		begin v. d. hemolyse bij pH	50% hemolyse bij pH	100% hemolyse bij pH		gemid- deld in 4 dg. mg/dag	Hemo- lytische index	Overle- vings- duur v.d. erythro- cyten in dagen	"Body scanning"			
									Milt		Lever	
									index %	sequestratie index	index %	sequestratie index
1	0.47-0.35(2)	-	-	-	0.85	70	11	-	-	-	-	-
2	0.46-0.35(2)	5.40	4.50	3.80	1.15	83	10	21	-	-	-	-
3	0.50-0.35	5.20	4.45	3.90	0.95	78	11.1	15	-	-	-	-
4	0.50-0.35(2)	5.40	4.50	3.90	1.15	103	9.5	27	-	-	-	-
5	0.47-0.35(2)	4.90	4.10	3.40	0.90	44	7.6	-	-	-	-	-
6	0.43-0.32(3)	5.20	4.50	3.70	1.85	92	14	23.5	-	-	-	-
7	0.46-0.30(3)	5.36	4.62	3.90	1.25	53	9	22	-	-	-	-
8	0.45-0.35(3)	5.20	4.40	3.50	0.75	103	24.5	19	-	-	-	-
9	0.47-0.32(2)	5.30	4.40	3.60	1.30	63	10.3	18	-	-	-	-
10	0.48-0.33(3)	5.30	4.70	3.70	0.70	67	12	19	-	-	-	-
11	0.46-0.32(3)	5.40	4.50	3.90	0.25	13	1.8	21	-	-	-	-
12	0.50-0.30	-	-	-	0.65	47	-	19	-	-	-	-
13	0.53-0.33(3)	-	-	-	0.75	17	-	28	100	66	72	48
14	0.48-0.29(4)	-	-	-	0.85	-	-	21	20	27	31	20
15	0.48-0.30(3)	-	-	-	-	31	-	25	50	41	10	8
16	0.48-0.35(3)	5.30	4.40	3.60	0.60	110	17.5	25	110	71	50	30
17	0.48-0.35(3)	5.40	4.50	3.90	0.55	111	17	27	46	45	38	34

(): aantal waarden waarvan het gemiddelde genomen is

Tabel 22.

De hemolyse, bestudeerd aan de hand van de osmotische- en pH resistenties van de erythrocyten, het serumbilirubinegehalte, de urobilino-geen-uitscheiding in de faeces en een onderzoek met radioactief chroom Cr⁵¹ bij 17 patienten met hypoxemie bij diffuus long-emphyseem (groep B).

The hemolysis, investigated on the hand of the osmotic and pH resistance of the erythrocytes, the serum bilirubin, the fecal output of urobilino-geen and the Cr⁵¹ labeled red cell technic of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

bereikt was. In tabel 22 zien we dat bij alle patienten een stijging van de radioactiviteit boven de lever, maar vooral de milt wordt gevonden. Bij de patienten 13 en 16 duidelijk meer dan we bij normalen gevonden hebben.

D. Het vóórkomen van factoren welke mogelijk voor het ontbreken van erythrocytose verantwoordelijk zijn

In hoofdstuk II hebben we een overzicht gegeven over de in de litteratuur genoemde oorzaken voor het ontbreken van erythrocytose bij hypoxemie bij longemphyseem.

Bij de 17 hiervoor beschreven patienten met diffuus longemphyseem hebben we een onderzoek ingesteld naar het vóórkomen van deze oorzaken.

1. Tekortdurende of wisselende hypoxemie.

Tijdens de opname waarbij het onderzoek werd uitgevoerd en welke opname meestal 6 tot 8 weken duurde, werd een tot tweemaal per week de arteriële zuurstofverzadiging bepaald. Bovendien waren een aantal patienten ons reeds bekend van een vroegere opname en/of poliklinisch onderzoek, waarbij de arteriële zuurstofverzadiging ook was bepaald.

De zuurstofsaturaties van het arteriële bloed tijdens en eventueel voor opname, hebben we verzameld in fig. 48. Hieruit blijkt dat in individuele gevallen de arteriële zuurstofverzadiging soms aanzienlijk kan variëren en soms een enkele maal boven 90 % komt, maar alleen bij de patienten 13, 14 en 17 meestal schommelt tussen 90 en 95 %.

Veel emphyseem patienten geven aan dat debenaauwdheidslasten meestal in de morgen, kort na het opstaan, de ernstigste vormen aannemen en de meeste klachten geven, terwijl deze later op de dag minder worden. Het zou mogelijk zijn, dat de in de morgenuren ernstiger gestoorde ventilatie kan leiden tot een arteriële zuurstofonderverzadiging, terwijl later op de dag weer normale waarden bereikt worden. Omdat de bepalingen van de zuurstofsaturatie meestal tussen 8 en 9 uur 's morgens geschiedde, is het dus mogelijk dat een onderverzadiging gemeten wordt die van betrekkelijk korte duur is en er in feite slechts sprake is van een, dagelijks weerkerende, kortdurende periode van hypoxemie.

Bij een aantal patienten met emphyseem hebben we om 8 en 17 uur de arteriële zuurstofverzadiging bepaald (fig. 49).

De middagwaarden bleken meestal hoger te liggen dan de ochtendwaarden, maar in de regel waren de verschillen niet groot.

Bij 14 patienten vonden we dus gedurende minstens vier weken een arteriële zuurstofonderverzadiging beneden de 90 %. Deze

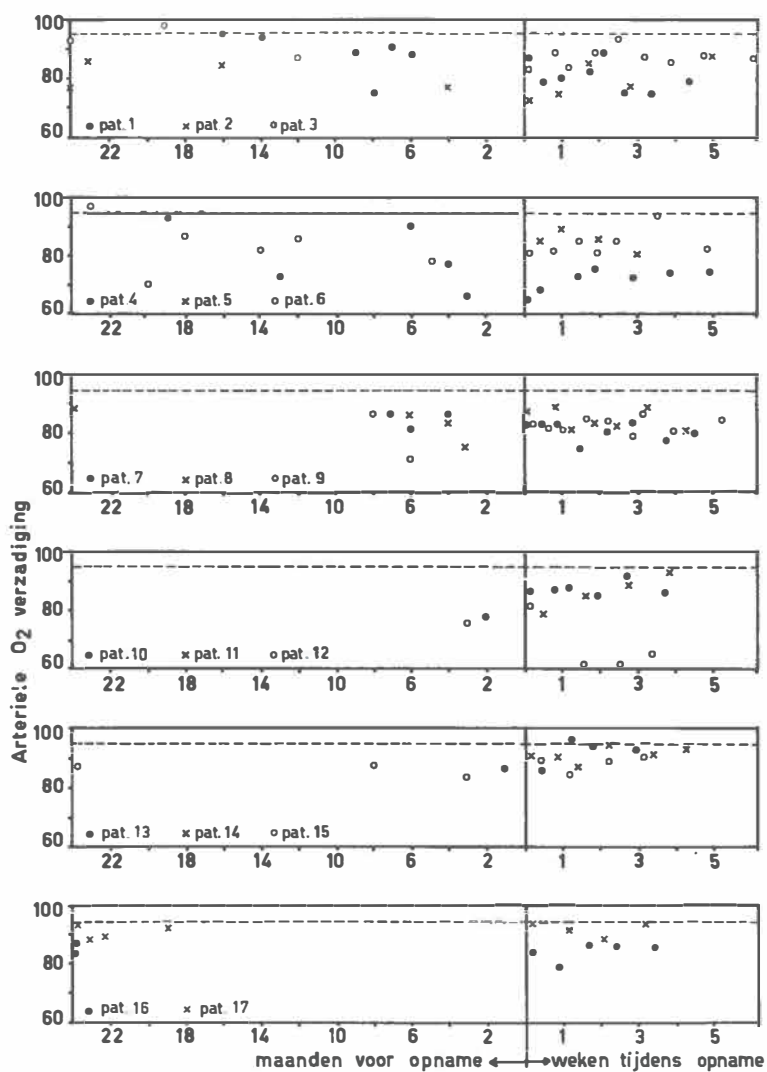


Fig. 48. De arteriële zuurstofverzadiging van 17 emphyseempatiënten (groep B) in de maanden voorafgaande aan de opname en tijdens de opname.
The arterial oxygen saturation of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema during and before the admission in the hospital (group B).

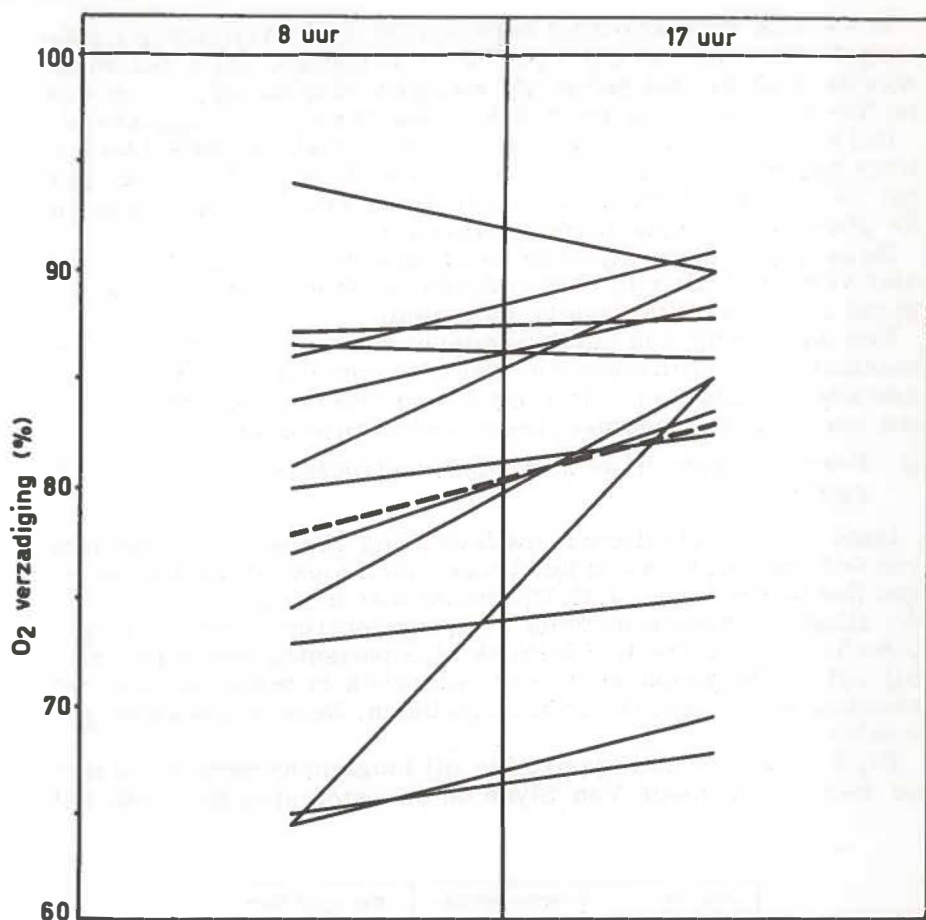


Fig. 49. De arteriële zuurstofverzadiging om 8 uur en 17 uur bij 13 patienten met diffuus longemphyseem (groep B).

The arterial oxygen saturation at 8 and 17 o'clock of 13 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema (group B).

tijd is lang genoeg om bij hypoxemie erythrocytose te verwachten.

De hypoxemie kan in de loop van de dag variëren, maar als regel niet in ernstige mate. Bovendien zouden de dagelijks weerkerende perioden van hypoxemie ook van invloed moeten zijn op de erythropoese (zie ook hoofdstuk II).

2. Verhoging van het hartminuutvolume.

Bij 10 patienten werd hartcatheterisatie verricht, bij 9 hier-

van werd de cardiac output bepaald. De druk in de arteria pulmonalis in rust was bij 6 patienten verhoogd, bij 3 patienten was de druk in rust normaal, steeg na inspanning, maar was na 5 minuten nog niet weer op de uitgangswaarde teruggekeerd.

Het hartminuutvolume varieerde bij 9 patienten van 4.6 tot 7.8 liter per minuut, de cardiac index van 2.60 tot 4.81 liter per m² lichaamsoppervlak (tabel 23). Deze waarden liggen binnen de grenzen van onze normale waarden.

De cardiac output, bij 9 van de 17 patienten bepaald, bleek dus niet verhoogd. Er zijn geen redenen aan te geven dat dit wel het geval zou zijn bij de andere patienten.

Een verhoging van het hartminuutvolume als compensatiemechanisme voor hypoxemie, waardoor mogelijkerijthrocytose zou kunnen uitblijven, blijkt bij de door ons onderzochte patienten met diffuus longemphyseem niet aanwezig te zijn.

3. *Veranderingen in de hemoglobinestructuur en/of zuurstofcapaciteit.*

Dank zij de welwillende medewerking van het laboratorium van de Kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd Prof. Dr. J. H. P. Jonxis) was het mogelijk d. m. v. de alkalidenaturatiemethode, papierelectrophoretisch en kolomchromatografisch onderzoek bij 3 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem een onderzoek in te stellen naar het voorkomen van abnormale hemoglobinen. Deze werdenniet gevonden.

Bij 5 patienten met hypoxemie bij longemphyseem werd met de methode volgens Van Slyke de zuurstofcapaciteit van het

Zuurstofcapaciteit in ml O ₂ /100 ml bloed	Hemoglobinegehalte berekend uit zuurstofcapaciteit in g %	Hemoglobinegehalte de cyaanmethemoglobine methode in g %
20.5	15.3	15.5
18.6	13.9	13.9
17.15	12.8	12.8
19.4	14.5	14.0
17.95	13.4	13.4

Tabel 24.

De zuurstofcapaciteit, het hemoglobinegehalte hieruit berekend en het hemoglobinegehalte bepaald volgens de cyaanmethemoglobine methode, van het bloed van 5 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem.

The oxygen capacity and the hemoglobin level, calculated from the oxygen capacity and determined by the cyanmethemoglobinmethod, of the blood of 5 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia.

hemoglobine bepaald. Het hieruit berekende hemoglobine-gehalte kwam vrijwel steeds overeen met het hemoglobine-gehalte bepaald d. m. v. de cyaanmethemoglobinemethode (tabel 24).

Abnormale hemoglobines of veranderde affiniteit van hemoglobine voor zuurstof werden dus niet gevonden.

4. Hypercapnie.

Tijdens opname werd meerdere malen, na bepaling van pH en alkalireserve, d. m. v. de formule van Henderson-Hasselbalch de partiële koolzuurspanning van het arteriële bloed berekend. Deze $p\text{CO}_2$ waarden met pH en arteriële zuurstofverzadiging van de 17 emphyseempatiënten hebben we bijeengezet in tabel 25.

No	Arteriële zuurstofver- zadiging %	pH arteriël bloed	$p\text{CO}_2$ arteriël bloed mm. Hg
1	80.7(8)	7.38(4)	41.4(4)
2	79.1(5)	7.34(3)	43.7(3)
3	87.1(9)	7.35(7)	35.5(7)
4	71.2(7)	7.22(5)	55.8(5)
5	84.25(4)	7.37(3)	37.7(3)
6	82.5(7)	7.34(5)	44.7(5)
7	80.4(8)	7.40(5)	39.1(5)
8	84.3(7)	7.35(2)	40.3(2)
9	82.5(9)	7.30(5)	49.2(5)
10	87.3(6)	7.31(3)	44.8(3)
11	86.4(4)	7.30(3)	45.4(3)
12	66.0(4)	7.28(4)	48.0(4)
13	91.6(4)	7.33(4)	44.5(4)
14	90.7(6)	7.35(6)	42.1(6)
15	88.25(4)	7.36(4)	43.3(4)
16	84.5(5)	7.40(4)	38.0(4)
17	91.4(4)	7.38(4)	38.8(4)

() aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 25.

De zuurstofverzadiging, pH en $p\text{CO}_2$ van het arteriële bloed bij 17 patiënten met diffuus longemphyseem (groep B).

The oxygen saturation, pH and $p\text{CO}_2$ of the arterial blood of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema (group B).

Slechts bij 4 patiënten blijkt de partiële koolzuurspanning hoger te zijn dan 45.0 mm Hg en slechts één patient van deze vier heeft een gemiddelde $p\text{CO}_2$ waarde van boven de 50, nl. 55.8 mm Hg.

Bij het grootste deel van onze patiënten vinden we dus geen hypercapnie en een storende invloed hiervan op de ontwikkeling van erythrocytose is dus uitgesloten. Ook de $p\text{CO}_2$ zal, evenals de zuurstofverzadiging, in de loop van de dag kunnen wisselen.

Op grond van de gegevens over de wisselingen van de zuurstofverzadiging, mag verwacht worden, dat de $p\text{CO}_2$ in de loop van de dag niet verder zal stijgen, maar eerder tot normaal niveau zal terugkeren.

Van patienten 4 en 12 zijn de longfuncties zodanig gestoord, dat bij beide patienten lage zuurstofsaturaties en hoge partiële koolzuurspanningen worden gevonden.

Het hematologisch beeld van beide patienten is echter totaal verschillend: patient 4 heeft een matige erythrocytose, terwijl patient 12 een anemie heeft. Beide patienten echter zijn, hematologisch gezien, de uitersten van deze groep emphyseem-patienten!

5. *Ijzerdeficiëntie.*

a. Deficiënte voeding.

Bij 14 patienten werd een onderzoek ingesteld naar hun eetgewoonten en een voedingsanamnese opgenomen. De gegevens hieruit verkregen zijn verzameld in tabel 26.

In 5 gevallen werd een vrij slechte voorziening met ijzer in de dagelijkse voeding gevonden.

Hier verder niet ter zake doende, maar toch ons inziens belangrijk, zijnde andere bevindingen, welke wijzen op voedingsfouten. Belangrijk lijkt ons vooral de niet optimale toevoer van eiwitten en calcium, welke bij enkele patienten te zien is. Wanneer bij nierschorssteroiden gegeven worden, kan dit van belang zijn voor het optreden van osteroporose.

b. Resorptiestoornissen.

De patienten 8 en 14 bleken te lijden aan achylia gastrica. Bij patient 1, 7 en 13 mislukte bij herhaling duodenaalsondage, bij patient 14 werd dit onderzoek niet verricht. Bij alle overige patienten werd in het duodenumvocht diastase gevonden, meestal meer dan 6400 E, en trypsine in een verdunning groter dan 1/32.

De vitamine A belastingsproef werd bij alle patienten uitgevoerd. Alleen bij patient 7 werd bij herhaling een wat vlakke vitamine A curve gevonden: nuchter serumgehalte van vitamine A: 10 en 11 I. E. per 10 ml, na belasting met 120.000 E vitamine A: na drie uren 30 en 9 I. E., na 6 uren 60 en 21 en na 9 uren 33 en 72 I. E. vitamine A per ml.

Onderzoek van het duodenaalvocht van deze patient mislukte. Wel werd de vetuitscheiding in de faeces bepaald. Na een inlooperperiode werd gedurende 6 dagen een vetconstant dieet met 60 g vet gegeven. In de faeces werd in totaal 38,42 g vetzuren teruggevonden, welke hoeveelheid iets groter is dan normaliter verwacht mag worden.

No	Calorien per dag actueel (act) theoretisch(th)	E gram per dag	V gram per dag	KH. gram per dag	Ca mg per dag	Fe mg per dag	vit. A mg per dag	Carot. mg per dag	vit. B ₁ mg per dag	vit. B ₂ mg per dag	Nic. z. mg per dag	Vit. C		Opmerkingen
												gekookt mg per dag	rauw mg per dag	
2	act. 1890 th. 1800	78 60	106 55	156 275	847 1000	12.02 10.0	0.839 0.45	3.809 1.80	0.807 0.7	1.501 1.0	10 8	51 50	10	veel vet wat laag calcium
3	act. 1874 th. 2500	58 70	86 70	217 400	677 1000	9.9 12.0	0.47 0.45	3.58 2.40	0.63 1.0	0.88 1.50	8.8 10	50 50	0	laag E, Ca, Fe, vit. B ₁ , B ₂ en nic. zuur, aantal ca- lorien laag (weinig KH en V)
4	act. 1400 th. 2200	62 70	49 60	177 345	671 1000	8.8 12.0	0.37 0.45	0.69 2.40	1.72 0.9	1.17 1.4	9.7 9	34 50	11	laag E, Ca, Fe en vit. C. aantal calorieën te laag (weinig KH en V)
5	act. 2550 th. 2000	79 60	109 55	314 315	1151 1000	13.7 12.0	0.79 0.45	2.96 2.40	1.56 0.8	1.86 1.2	11.2 8	46 50	0	geen duidelijke tekorten veel vet
6	act. 1719 th. 2200	29 70	51 65	286 385	227 1000	6.1 12.0	0.275 0.45	0.774 2.40	0.438 1.0	0.484 1.5	4.6 10	41 50	0	tekorten aan E, Ca, Fe, vit. A, caroteen en andere vitaminen aantal calorieën laag.
7	act. 3169 th. 2500	86 70	165 70	335 400	780 1000	13.4 12.0	0.771 0.45	0.805 2.40	1.021 1.0	1.583 1.5	16.4 10	84 50	25	laag Ca en caroteen teveel calorieën door hoog vet gehalte
8	act. 1700 th. 1800	36 60	69 50	234 275	263 1000	8.1 12.0	0.445 0.45	0.759 2.40	0.578 0.7	0.585 1.0	7.1 7	26 50	28	tekorten aan E, Ca en Fe. Enkele vitaminen laag.
9	act. 1860 th. 2200	29 70	64 60	257 345	263 1000	7.1 12.0	0.354 0.45	0.393 2.40	0.549 0.9	0.484 1.4	6 9	45 50	0	tekorten aan E, Ca, Fe en en- kele vitaminen. Dieetcalorisch ook laag
10	act. 2913 th. 3000	91 70	113 85	383 490	833 1000	15.2 12.0	0.573 0.45	0.957 2.40	1.173 1.2	1.609 1.8	15.7 12	78 50	78	laag Ca en caroteen
11	act. 2902 th. 2400	86 70	130 65	347 385	1777 1000	17.7 12.0	0.649 0.45	0.344 2.40	1.208 1.0	2.614 1.5	14.6 10	65 50	5	laag caroteen veel vet
13	act. 2737 th. 2400	89 70	121 65	323 385	1153 1000	12.5 12.0	0.804 0.45	1.974 2.40	0.891 1.0	1.763 1.5	11.2 10	25 50	5	laag vit. C veel vet
15	act. 2332 th. 2200	65 70	96 60	302 345	598 1000	16.5 12.0	0.54 0.45	2.10 2.40	1.11 0.9	1.10 1.4	14.2 9	52 50	0	laag Ca.
16	act. 2319 th. 2200	75 70	99 60	332 345	1110 1000	13.5 12.0	0.64 0.45	3.62 2.40	0.99 0.9	1.0 1.4	10.1 9	48 50	10	geen tekorten
17	act. 2503 th. 2500	83 70	103 70	311 400	858 1000	14.8 12.0	0.57 0.45	3.59 2.40	1.12 1.0	1.41 1.5	14.9 10	54 50	10	wat laag Ca.

Tabel 26.

De dieetgewoonten en de tekorten in de voeding van 14 patiënten met hypoxemie bij dif-
fuus longemphyseem (groep B). De theoretische hoeveelheden voedingsstoffen per dag zijn
afkomstig van de Nederlandse Voedingsmiddelen Tabel 1958.

The dietary habits of 14 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hy-
poxemia (group B). Normal values from the Dutch table of articles of food 1958.

Tenslotte werd bij deze patient de resorptie van het aan vetten gebonden radioactief jodium bepaald. De gevonden waarden maakt eveneens een lichte stoornis van de vetresorptie aanmerkelijk (Pol  e e. a., wordt gepubliceerd). Nader onderzoek, m.n. naar het bestaan van mucoviscoidosis of formes frustes van deze aandoening, werd bij deze patient niet verricht.

Ook werd de resorptie van het maagdarmkanaal tenslotte nog met de D-xylosebelastingsproef bepaald bij 12 patienten en normaal bevonden (ook bij patient 7).

c. Chronisch (occult) bloedverlies.

Tekenen hiervan werden niet gevonden. De drie vrouwen in deze groep waren in de menopauze. Bij alle patienten werd minstens 3 maal de ontlasting onderzocht op het voorkomen van occult bloed m. b. v. de benzidinereactie, steeds met een negatief resultaat.

Geen van de patienten had ernstige maaglasten. Wel werden meerdere malen hoge zuurwaarden in het maagvocht gevonden.

Deze onderzoeken, benevens röntgenologisch onderzoek van maag en duodenum, werden bij alle patienten verricht in verband met een in te stellen therapie met bijnierschorshormonen, i. c. prednisolon.

Het röntgenologisch maagonderzoek bracht geen afwijkingen aan het licht.

Resumerend is dus te zeggen, dat voor ijzerdeficiëntie een aanknopingspunt in de dieet-anamnese werd gevonden bij 5 patienten, terwijl lichte stoornissen van de resorptie mogelijk bij één patient bestond. Tekenen van (occult) bloedverlies werden niet gevonden.

Dat ijzerdeficiëntie een causaal moment zou zijn voor het uitblijven van erythrocytose bij onze groep patienten met hypoxemie bij longemphyseem, behoort bij enkele patienten dus tot de mogelijkheden. Uit de waarden, vermeld in tabel 28 blijkt echter, dat het patroon van afwijkende waarden, zoals beschreven bij ijzerdeficiëntie-anemie, bij onze patienten niet aanwezig is.

6. Medicamenteuze therapie.

Daar tijdens het onderzoek pharmaca met een directe of indirecte invloed op de erythropoese of hemolyse niet aan onze patienten werden toegediend, lijkt het niet nodig aan deze oorzaak voor het uitblijven van erythrocytose aandacht te schenken. Ook in een korte periode voorafgaande aan de opname werden deze middelen niet gebruikt.

7. Infectieanemie.

In de tabellen 15 en 17 is te lezen dat zeker 15 patienten leden aan chronische bronchusinfecties, 12 patienten waren chronisch sterk geïnfecteerd. Uit het bronchussecreet in het sputum van patient 13 werden slechts de vrij weinig pathogene *Micrococcus catarrhalis* gekweekt. Patient 2 gaf tijdens opname geen sputum op en in haar anamnese is ook vermeld dat zij de laatste jaren geen bronchusinfecten meer had doorge maakt. Merkwaardig was echter, dat vier weken na opname bij poliklinische controle deze patiente duidelijk groengekleurd, etterig sputum opgaf en in het Grampreparaat en op de voedingsbodem *Haemophilus influenzae* werd gevonden.

Wij vinden bij onze patienten dus een chronisch ontstoken bronchiaalboom. Waarschijnlijk door de constante afvloed van de ontstekingsproducten naar buiten vonden we klinisch verder slechts betrekkelijk weinig tekenen van deze chronische infectie: de lichaamstemperatuur was steeds normaal, geen van de patienten had leucocytose en ook bij de gedifferentieerde tellingen van de witte bloedcellen werd geen verschuiving naar links gezien. Slechts bij 8 patienten vertoonden de erythrocyten een bezinkingssnelheid groter dan normaal, maar de gevonden afwijkende waarden waren niet bijzonder hoog (tabel 17).

Een andere maatstaf voor de ernst en de duur van de chronische bronchusinfecties zou gevonden kunnen worden in zekere afwijkingen in het electrophoretisch eiwitspectrum. Bekend is immers het voorkomen van een verhoogde hoeveelheid γ globuline in het bloed bij patienten met chronische infectie- of ontstekings toestanden, toegeschreven aan een toename van de antistoffen, welke vooral in de γ globulinefractie te vinden zijn.

Van 13 patienten werden de serumeiwitten electrophoretisch onderzocht (tabel 27), bij 7 patienten is de γ globulinefractie iets groter dan 20 %:

In vrijwel alle gevallen kon dus een chronische, bacteriële, bronchusinfectie worden aangetoond

De anemie welke is beschreven bij chronische infectietoestanden, hebben we in het kort reeds in hoofdstuk II besproken. Kenmerkend voor deze anemie waren een laag serumijzergehalte, een afgenomen latente en totale ijzerbindingscapaciteit en een verhoogd serumkopergehalte. Bij onderzoek met radioactief ijzer bleek de erythropoese ongeveer normaal en de overlevingsduur van de erythrocyten licht tot matig verkort.

Uit tabel 28 blijkt dat bij onze patienten het serumijzergehalte

No	Totaal serum eiwitten g %	albumine %	globuline %			
			α_1	α_2	β	γ
2	6.24	57.8	3.4	8.9	9.3	20.6
5	7.65	61.0	4.9	8.1	12.8	13.2
6	7.60	47.0	5.0	14.0	13.0	21.0
7	7.85	51.0	2.7	8.8	13.0	24.5
9	6.68	49.0	7.8	8.9	12.2	22.2
10	6.98	40.7	14.7	8.1	10.2	26.4
11	6.32	53.9	6.4	9.9	10.8	19.1
12	7.00	67.7	3.5	5.9	10.0	13.0
13	7.48	54.0	3.7	13.0	11.9	17.4
14	8.62	54.3	3.8	11.6	11.8	18.5
15	7.47	50.0	5.9	11.9	10.7	21.5
16	8.35	51.5	3.9	8.5	11.5	24.6
17	7.78	67.1	1.7	6.8	6.8	17.6

Tabel 27

Het electrophoretisch eiwitspectrum van 13 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).

The electrophoretic serum protein spectrum of 13 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

No	Serumijzer	Latente ijzerbindingscapaciteit	Totale ijzerbindingscapaciteit	Serumijzer Tot. ijzerb. cap. (verzadiging)	Serumkoper
	γ %	γ %	γ %	γ %	γ %
1	120	225	345	34.8	185
2	233	100	333	70.0	235
3	93	200	293	31.7	156
4	159	200	359	44.3	164
5	113(2)	250	363	33.8	145
6	158(3)	200	358	44.1	160
7	82(2)	200	282	29.1	130
8	130(2)	175	305	42.6	130
9	141(3)	200	341	41.3	117
10	101(2)	250	351	28.8	155
11	117(2)	200	317	36.9	-
12	143	50	193	74.1	-
13	193(3)	200(2)	393	49.1	175
14	133(3)	200	333	40.0	125
15	162(3)	150	310	52.2	-
16	83(2)	250	333	24.9	230
17	74(2)	250	324	22.8	130

() aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 28.

Serumijzer, latente- en totale ijzerbindingscapaciteit, % verzadiging van de totale ijzerbindingscapaciteit en serumkoper bij 17 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).

The serum iron level, unsaturated and total iron-binding capacity of the serum, the percent saturation of the total iron-binding capacity and the serumcopper level of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

vrijwel steeds ligt binnen de in de litteratuur genoemde normale grenzen, evenals de latente en totale ijzerbindingscapaciteit.

Het transferrine is meestal tot een ongeveer normaal percentage verzadigd, in enkele gevallen is de verzadigingsgraad hoger (patient 2, 12, 13 en 15), bij patient 16 en 17 daarentegen wat aan de lage kant.

Er worden echter in geen enkel geval uitgesproken afwijken-de waarden gevonden zoals deze bij infectieanemie zijn beschreven. In de conclusies zullen we ons echter afvragen in hoeverre dit juist is.

Het serumkoppergehalte is echter dikwijls verhoogd.

Uit de gegevens verkregen uit het onderzoek met Fe^{59} lijkt er geen remming van de erythropoese te bestaan. De overlevingsduur van de erythrocyten, bepaald met Cr^{51} , blijkt verkort (zie: erythropoese en hemolyse blz.104).

Nu bestaat er, naast de chronische infectie die mogelijk van invloed is op bloedaanmaaken -afbraak, bij deze groep patienten eveneens hypoxemie.

Gebleken is uit de litteratuur en uit de gegevens van enkele door ons onderzochte patienten met hypoxemie (zonder chronische infecties), dat dit zuurstoftekort een duidelijke invloed heeft op de erythropoese en mogelijk ook op de hemolyse.

De waarden verkregen bij hematologisch onderzoek kunnen dus het resultaat zijn van twee tegelijk, mogelijk tegengesteld, werkende factoren, te weten hypoxemie en chronische infectie. Daarom zal in het laatste deel van dit hoofdstuk een onderzoek ingesteld worden naar de invloed van chronische bronchus-infecties op de erythropoese en hemolyse bij patienten zonder hypoxemie.

8. Veranderingen in de functies van het endocrine systeem.

Voor het onderzoek naar eventuele veranderingen in de functies van het endocrine systeem werden bij alle patienten, meestal meerdere malen, de hoeveelheid neutrale 17-ketosteroiden en 17-hydroxycorticosteroiden in de urine per 24 uur gemeten (tabel 29). In fig. 50 zijn de bij dit onderzoek verkregen gegevens uitgezet naar leeftijd en sexe.

De 17-ketosteroidenuitscheiding is in de oudere leeftijdsgroep normaal, bij 2 patienten jonger dan 50 jaar iets te laag.

De 17-hydroxycorticosteroidenuitscheiding in de urine ligt meestal binnen de normale waarden, maar is in de meerderheid van de gevallen aan de lage kant.

We zijn ons bewust dat deze beperkte waarnemingen niet tot conclusies mogen leiden, maar we menen wel uit onze gegevens te mogen besluiten dat veranderde functies van het endocrine systeem en m.n. van de bijnierschors bij onze patienten niet geheel zijn uit te sluiten. Met een invloed hiervan op ery-

No	Leeftijd in jaren	sexe	neutrale 17-ketosteroiden in de urine in mg per 24 uur	17-hydroxy- corticosteroiden in de urine in mg per 24 uur
1	58	m	7.9(2)	7.7
2	67	v	6.2(2)	8.3(2)
3	43	m	13.3(3)	9.2(2)
4	53	m	8.75(4)	5.7(2)
5	53	v	7.5(3)	8.6(3)
6	51	m	9.3(4)	4.4(2)
7	43	m	8.35(4)	4.8
8	61	v	7.5(6)	5.0(6)
9	54	m	9.3(3)	6.9(2)
10	26	m	9.2(3)	5.7(3)
11	61	m	11.4(2)	10.0(2)
12	58	m	16.7(2)	7.9(2)
13	51	m	17.4(4)	6.8(4)
14	66	m	13.8(2)	6.7
15	62	m	13.4(4)	6.8(4)
16	51	m	10.8(4)	12.5(4)
17	37	m	13.5(4)	12.2(4)

(): aantal waarden waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 29

De uitscheiding van 17-ketosteroiden en 17-hydrocorticosteroiden in de urine per 24 uur bij 17 patiënten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).
The daily excretion of 17-ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids in the urine of 17-patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

thropoese (en hemolyse?) moet mogelijk dus rekening gehouden worden, hoewel deze invloed waarschijnlijk niet belangrijk zal kunnen zijn.

9. Stoornissen in de humorale regeling van de erythropoese.

Gedurende geruime tijd hebben we gepoogd een bevredigende proefopstelling te vinden, waarmee erythropoese stimulerende factoren in het plasma van onze patiënten te meten zouden zijn. Tot nu toe zijn wij hierin niet geslaagd.

Samenvatting groep B.

Uit de anamnese en het fysisch-, röntgenologisch- en laboratoriumonderzoek kon bij 17 patiënten de diagnose gesteld worden op diffuus longemphyseem, meestal een gecompliceerd emphyseem met chronische luchtweginfecties, bronchiëctasiën en fibrose.

Zestien patiënten gaven voortdurend sputum op, bij 14 patiënten kon flora in het sputumpreparaat worden aangetoond, hetgeen bij 12 patiënten d.m.v. culturen kon worden bevestigd. Bronchiëctasiën werden 8 maal aangetoond en 4 maal zeer waarschijnlijk geacht. Bij alle patiënten kon deze aandoening als ernstig worden gekenmerkt. Deze complicaties kwamen,

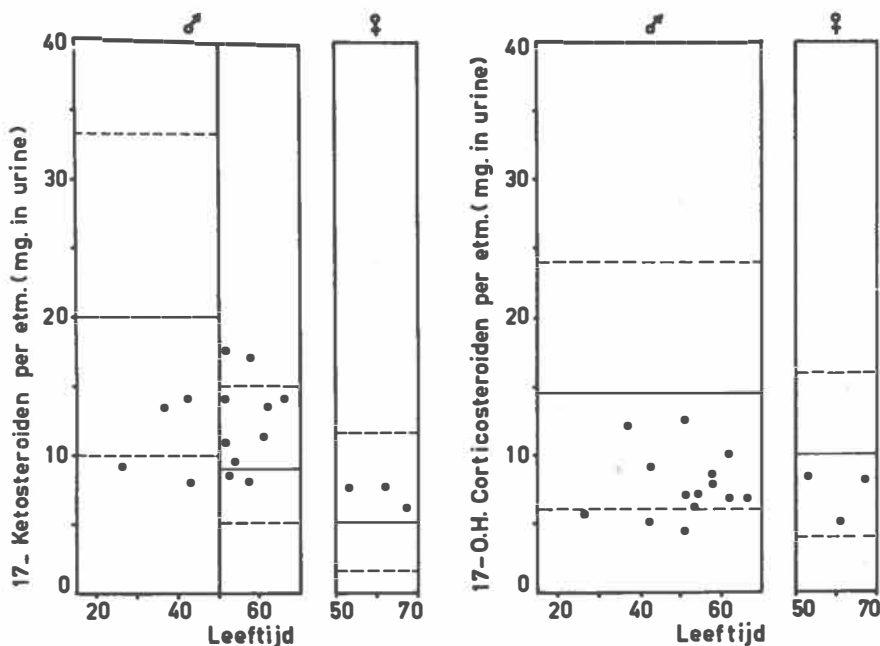


Fig. 50. De uitscheiding van 17-ketosteroiden en 17-hydroxycorticosteroiden in de urine per 24 uur bij 17 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).
The daily excretion of 17-ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids in the urine of 17 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

zoals ook te verwachten was (Sluiter 1955), ook tot uiting in de arteriële zuurstofsaturaties, welke steeds te laag waren en waarvan de gemiddelden varieerden van 66 tot 91,6 %.

Bij hematologisch onderzoek werden bij 2 patienten enige aanwijzingen gevonden voor het bestaan van een geringe erythrocytose, bij 4 patientendaarentegen werd een lichte anemie gevonden.

De M.C.V. bleek in alle gevallen verhoogd, de M.C.H.C. bij 7 patienten te laag.

Bij beoordeling van de hematocriet en het bloedvolume moet rekening gehouden worden met de verhoogde M.C.V. Het is duidelijk, dat door een verhoging van het gemiddelde rode celvolume, de hematocriet bij een gelijkblijvend aantal erythrocyten hoger zal worden.

Bleek reeds uit tellingen van reticulocyten en beenmergcellen dat de erythropoese bij enkele patienten mogelijk verhoogd was, nog duidelijker was dit bij een onderzoek met radioactief ijzer bij 13 patienten verricht, waarbij de erythropoese bij 8 tot 10 patienten licht tot matig verhoogd bleek te zijn.

Hoewel metingen van pH- en osmotische resistenties van de erythrocyten en bepaling van hemoglobine afbraakproducten in bloed en faeces geen duidelijk afwijkende waarden opleverden, bleek echter uit het onderzoek met radioactief chroom, dat de levensduur van de erythrocyten bij 12 van de 15 onderzochte patiënten licht tot matig verkort was.

Tenslotte werd bij deze groep patiënten een onderzoek ingesteld naar het voorkomen van factoren, welke in de literatuur genoemd worden als oorzaken voor het uitblijven van erythrocytose:

1. Vrijwel zeker bestond bij alle patiënten niet alleen gedurende het onderzoek, maar ook daarvoor hypoxemie. Toch bleek de hypoxemie bij meerdere patiënten van dag tot dag en ook in de loop van de dag nogal te kunnen wisselen. Al zal de wisselende hypoxemie als oorzakelijke factor voor het uitblijven van erythrocytose bij onze patiënten geen belangrijke rol spelen, ze zal in gevallen, met lichte tot matige hypoxemie, van grote invloed kunnen zijn.
2. Bij 9 patiënten werd de cardiac output gemeten en normaal bevonden.
3. Veranderingen in de hemoglobinestructuur en/of zuurstofcapaciteit werden niet gezien.
4. Van de door ons onderzochte patiënten bleken 4 patiënten een lichte en één patient een matige hypercapnie te hebben. Een belangrijke oorzaak van het uitblijven van erythrocytose kan hypercapnie dus niet zijn.
5. IJzerdeficiëntie door een niet optimale voeding was bij 5 patiënten mogelijk, door resorptiestoornissen misschien bij één patient. Voor occult bloedverlies werden geen aanwijzingen gevonden.
6. Daar medicamenteuze therapie niet werd gegeven, kon deze storende factor, althans bij onze patiënten, worden uitgesloten.
7. Vrijwel alle patiënten leden aan een ernstige, chronische bacteriële bronchitis. Aanwijzingen voor het bestaan van infectieanemie, zoals deze in de literatuur is beschreven, werden evenwel slechts gevonden in de vorm van een verhoogd serumkoppergehalte. Daar in de literatuur de chronische bronchusinfectie als belangrijke factor voor het uitblijven van erythrocytose genoemd wordt en omdat de infectie t.o.v. de hypoxemie mogelijk een tegengesteld effect kan hebben, leek ons een nader onderzoek gewenst naar erythropoese en hemolyse bij patiënten met chronische bronchusinfecties zonder hypoxemie (groep C).
8. Hoewel niet geheel uit te sluiten, leek het ons toch minder

waarschijnlijk, dat stoornissen in het endocrine systeem van grote invloed zouden zijn op erythropoese en hemolyse.

9. Het is ons tot nu toe niet gelukt een proefopstelling te vinden, waarmee de erythropoetische factoren uit het plasma gemeten konden worden.

4. *Erythropoese en hemolyse bij 10 patienten met chronische bronchusinfecties, zonder hypoxemie (groep C).*

A. *Typering van de onderzochte patienten.*

Ook deze patienten waren allen tijdens het onderzoek in de kliniek opgenomen en waren vóór opname meestal poliklinisch reeds bekend.

Tijdens het onderzoek kregen deze patienten geen medicamenteuze therapie. Andere aandoeningen met invloed op erythropoese of hemolyse werden uitgesloten.

De gegevens, verkregen uit anamnese, fysisch-, röntgenologisch- en laboratoriumonderzoek (o.a. longfuncties en sputumbacteriologie) worden vermeld in de tabellen 30 tot en met 33.

Anamnese (tabel 30).

Leeftijd:	leeftijdsklassen (jaren)	aantal patienten
	15 - 20	4
	21 - 25	1
	26 - 40	1
	41 - 45	3
	56 - 60	1

Sexe: 4 mannen, 6 vrouwen.

Alle patienten hadden reeds jaren klachten over voortdurend hoesten en opgeven, meestal vanaf de vroege jeugd.

- In de voorgeschiedenis werden door 5 patienten benauwdheidsaanvallen aangegeven, 6 patienten hadden één of meermalen bronchopneumoniëen doorgemaakt, 8 maal is er sprake van sinusitis in de anamnese en 5 maal werden neuspoliepen gevonden.

- Ook de familieanamnese geeft meerdere gegevens: 3 maal asthma, 4 maal chronische hoesters en één maal beide aandoeningen in dezelfde familie.

Fysisch onderzoek (tabel 30).

Bij patient 7 waren de bewegingen van de thorax sterk, bij de patienten 2, 6, 8 en 9 matig gestoord.

Het expirium bleek verlengd te zijn bij de patienten 2, 6, 7, 8 en 9. Bij auscultatie werden bij alle patienten, behalve bij patient 4, piepende of vochtige rhonchi, of beide soorten rhonchi gehoord.

Anamnese								Fysisch onderzoek				Röntgenologisch onderzoek	
No	patient	status nr.	S	leef- tijd (jr)	duur v.d. klach- ten (jr)	vroegere ziekten A: asthma br.*) B: broncho pn. S: sinusitis P: poliepen	familie anamnese A: asthma br. C.H.: bron. hoesters	bewegingen v.d. thorax +: goed ± matig -: slecht	verlengd expirium	rhonchi P: piepende W: vochtige	P ₂ > A ₂	beweging v.h. diaphragma +: goed ±: matig -: slecht	Locale longafwijkingen (incl. bronchografie)
1	J.Ond.	LPK 5154	V	15	12	B,S,P.	C.H.	+	-	P + V	-	+	Bdz. in de ondervelden veel vlekkelig-streperige tekening. Bronchografie: uitgebreide sacculaire ectasiën van middenkwab, lingula en beide onderkwabben.
2	T.Ho.-Zy.	1404	V	45	41	A,S,P.		±	+	P	-	-	Sinus bdz. niet geheel vrij, iets prominerende conus pulmonalis. In beide ondervelden wat te veel vlekkelig-streperige tekening. Bronchografie: bronchiectasiën van middenkwab en basale onderkwabsbronchi bdz.
3	W.Ko.	2180	V	22	20	B,S,P.	C.H.	±	-	V	-	+	Sinus bdz. gesloten. In beide ondervelden vlekkelig-streperige tekening. Bronchografie: bronchiectasiën van de anterior- en middenkwabstakken rechts, de onderkwab is niet fraai gevuld, bronchiectasiën in de lingula.
4	A.Gou.	471	V	19	17	B,S.	A,C.H.	+	-		-	±	In de beide ondervelden vlekkelig-streperige tekening. Bronchografie: bronchiectasiën van lingula, middenkwab en onderkwabben. Ook de anteriortakken van beide bovenkwabben zijn niet fraai.
5	P.Br.	59.451	V	17	15	B,S,P.	C.H.	+	-	V	-	+	In beide ondervelden vlekkelig-streperige tekening. Bronchografie (3 jaar te voren): bronchiectasiën in de middenkwab, onderkwabsbronchi bdz. niet fraai. Daarna resectie van de middenkwab. Bronchografie één jaar later: bronchiectasiën van de takken van beide onderkwabben.
6	H.Lo.-de R.	211	V	38	27	B.	C.H.	±	+	P + V	-	±	Sinus bdz. gesloten. In beide midden- en ondervelden, vooral rechts, veel onregelmatig gevormde vlekkelijke afwijkingen, hier en daar mogelijk met een centrale opheldering. Bronchografie: matige bronchiectasiën van middenkwab en lingula, ernstige cilindrische ectasiën in de basale takken van beide onderkwabben.
7	G.Jeu.	1206	M	16	14	A,S	A	-	+	P	-	-	In linker middenveld en beide ondervelden vlekkelig-streperige tekening. Bronchografie: de lingulaatoppen zijn niet fraai, de bronchi van de linker onderkwab zijn matig cilindrisch verwijd.
8	W.Lu.	4764	M	43	18	A,B	A	±	+	P + V	-	-	Li sinus gesloten. In beide ondervelden, vooral rechts, vlekkelijke tekening. Lateraal in rechter boven- en middengebiet veel vlekkelijke tekening. Bronchografie: Re long: kleine ampullaire ectasiën aan de apicale en anteriortakken van de rechter bovenkwab, beide middenkwabstakken ectatisch, enkele onregelmatigheden aan de onderkwabsbronchi. Links: geen duidelijke ectasiën. Bdz. slijmcystetjes.
9	E.Ha.	1476	M	58	44	A,S,P.	A	±	+	P + V	-	±	Sinus bdz. niet fraai vrij. Vlekkelijke afwijkingen in beide ondervelden. Bronchografie: Bronchiectasiën van lingula en basale onderkwabstakken links. Cardiale tak van rechter onderkwab verwijd. Veel slijmcystetjes.
10	A.Be.	6388	M	44	29	A,S		+	-	P + V	-	-	Li sinus gesloten, re sinus niet fraai vrij. Bdz. paracardiaal vlekkelijke tekening. Linker onderveld sterk luchthoudend, emphyseemblaas? Bronchografie: cilindrische ectasiën van een middenkwabstak, van lingula en linker onderkwabstakken. Slijmcystetjes.

Tabel 30.

Gegevens verkregen uit de anamnese en bij fysisch- en röntgenologisch onderzoek van 10 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).
Data from history and physical and röntgenological examination of 10 patients with chronic bronchial infections (group C).
) Zie noot onder tabel 15.

No	Bloed-eosino-philig mm ³	Allergie onderzoek + positief ± zwak positief - negatief ? niet verricht		B.S.E. na een uur (mm)	Sputumonderzoek				
		cutaan of intracutaan	inhalatie- onderzoek		Hoeveelheid (ml.) (): aantal dagen waarvan ge- middelde genomen is	Macroscopisch aspect: S: slijmig E: etterig S.E.: slijmig- etterig	Grampreparaat	Kweek	Typeringen of identificaties
1	26 x 11	-		14	15(23)	E.	veel polyn.leuc., Gram neg. staafjes en Gram pos. diplococcen	Haemophilus infl. pneumococcen.	Haem. infl. zonder kapsel
2	18 x 11	+	-	20	27(22)	S.E.	veel polyn.leuc. Gram neg. staafjes en Gram pos. diplococcen	Haemophilus infl. pneumococcen	Haem. infl. zonder kapsel pneumococcen type 10
3	5 x 11	-		13	14(35)	S.E.	veel polyn.leuc. Gram neg. staafjes	Haemophilus infl.	Haem. infl. zonder kapsel
4	18 x 11	+	-	21	5(31)	S.E.	wat ged. leuc. Gram neg. staafjes Gram neg. staven en Gram pos. diplococcen	Haemophilus infl. Alcaligenes faecalis pneumococcen.	Haem. infl. zonder kapsel pneumococcen type 4
5	12 x 11	-		10	10(44)	S.E.	wat gedeg. leuc. Gram neg. staafjes, Gram pos. diplococcen Gram neg. coccen	Haemophilus infl. pneumococcen Microc. catarrhalis	Haem. infl. zonder kapsel pneumococcen type 15
6	14 x 11	-		25	23(54)	E.	veel polyn.leuc. Gram neg. staven met kapsel	klebsiella	Klebsiella pneumoniae type 4
7	32 x 11	+	-	15	13(9)	S.E.	veel polyn. leuc. Gram neg. coccen	Microc. catarrhalis	
8	11 x 11	+	-	24	12(24)	S.E.	veel polyn.leuc. Gram neg. staafjes Gram neg. staven met kapsel	Haemophilus infl. = klebsiella	Haem. infl. zonder kapsel Klebsiella pneumoniae type 4
9	10 x 11	-		47	41(32)	S.E.	veel polyn.leuc. Gram neg. staafjes Gram pos. diplococcen	Haemophilus infl. pneumococcen	Haem. infl. zonder kapsel
10	9 x 11	-		6	5(24)	S.E.	Gram pos. diplococcen Gram neg. staven met kapsel	pneumococcen klebsiella	pneumococcen type 6 Klebsiella pneumoniae type 4

Tabel 31.
Allergieonderzoek, B.S.E. en sputumonderzoek bij 10 patienten met chronische bronchus-
infecties (groep C).
Tabulation of survey of allergy, sputum and the erythrocyte sedimentation rate of 10 pa-
tients with chronic bronchial infections (group C).

No	Totaal Capaciteit (TC) in cc		Vitale Capaciteit (VC) in cc		Residuaal Volume (RV) % van deTC		Functionele Residuaal Capaciteit in rust (FRCr) % van de TC		Functionele Residuaal Capaciteit bij hyperventilatie (FRCh) % van de TC		Een Seconde Capaciteit bij expiratie (SCe) % van de VC		Maximum Ademminuutvolume (MAMV) in liters			0,3 mgr adrenaline s.c.			25 mgr thiazinamidum i. m.		
																V.C. verandering in % t.o.v. normale V.C.	SCe % V.C.		V.C. verandering in % t.o.v. normale V.C.	SCe % V.C.	
	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	normaal	actueel	frequentie p. minuut	voor	na		voor	na			
1	5400	3895	4300	2235	21	43	35	58	36	53	80	76	91	37	30	+ 1	76	78	+ 4	61	58
2	4500	3600	3200	1735	26	52	41	61	49	88	68	50	53	25	30	+ 18	50	50	+ 17	38	43
3	6400	6065	5000	4365	22	28	35	49	38	52	78	74	102	70.5	29	+ 5	74	74	0	68	77
4	5100	4105	4000	3365	22	18	35	42	38	52	78	53	82	39	30	+ 2	53	50	+ 7	59	66
5	5100	3940	4000	2800	22	29	35	52	37	46	79	84	83	55	30	- 2	84	79	+ 11	73	86
6	5100	3715	3800	2100	25	43	39	57	47	67	70	46	66	34	30	+ 6	52	55	+ 17	59	57
7	4140	2860	4040	1600	22	44	35	66	37	77	79	21	85	11.5	31	+ 47	21	24	+ 49	25	31
8	5300	5505	3950	3300	26	40	40	60	48	79	69	27	68	28	30	+ 12	27	37	+ 19	34	52
9	5100	5560	3700	2965	32	46	47	56	57	71	63	46	55	40	32	+ 4	57	58	+ 14	59	62
10	5780	5913	4100	4080	26	31	41	52	49	56	68	56	69	57	28	- 1	56	61	+ 9	61	66

Tabel 32.
Een overzicht van de longfuncties bij 10 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).
The lung functions of 10 patients with chronic bronchial infections (group C).

Röntgenologisch onderzoek (tabel 30).

Dit gaf belangrijke informaties over de aard en de ernst van de aandoening.

Het diafragma werd bij de patienten 2, 7, 8 en 10 slecht en bij de patienten 4, 6 en 9 matig bewogen.

Bij alle patienten waren op de thoraxfoto's, meestal in beide ondervelden, vlekkelig-streperige afwijkingen te zien. De oorzaak van deze afwijkingen werd duidelijk op de bronchogrammen, welke bij alle patienten gemaakt werden, nl. bronchiectasiën in middenkwab, lingula en onderkwabben.

Laboratoriumonderzoek (tabel 31)

Bij de patienten 1 en 7 bleek het aantal eosinophiele leucocyten in het perifere bloed hoger te zijn dan 250 per mm^3 .

Het allergie-onderzoek leverde bij de patienten 2, 4, 7 en 8 positieve gegevens op.

De bezinkingssnelheid van de erythrocyten was bij vrijwel alle patienten licht tot matig verhoogd.

Sputumonderzoek: Alle patienten gaven dagelijks meer of minder grote hoeveelheden etterig of slijmig-etterig sputum op. In het grampreparaat werden steeds micro-organismen gevonden. Nader gedetermineerd op de voedingsbodem, bleek deze bronchusflora 7 maal te bestaan uit *Haemophilus influenzae*, meestal gecombineerd met pneumococcen, 2 patienten hadden een bronchusinfectie met *Klebsiella pneumoniae*. Slechts bij patient 7 werden de betrekkelijk: apathogene *Micrococcus catarrhalis* uit het sputum geïsoleerd, maar kort voor opname en een maand na opname werd bij hem ook *Haemophilus influenzae* uit het sputum gekweekt.

Longfunctie-onderzoek (tabel 32 en 33).

De T.C. is bij 6 patienten duidelijk kleiner dan normaal, bij patient 9 waarschijnlijk iets te groot. De V.C. is alleen bij patient 10 ongeveer normaal, bij de andere 9 patienten zien we een meer of minder uitgesproken afname van de V.C. Deze afname van T.C. kan wijzen in de richting van fibrotische veranderingen in de long.

Bij 6 patienten blijkt echter ook het R.V. duidelijk vergroot te zijn, terwijl bij alle patienten de F.R.C.R. min of meer vergroot is.

Ook de F.R.C.h. is steeds hoger dan verwacht mag worden.

Blijkbaar spelen dus ook andere factoren een belangrijke rol. De S.C.e. is dan ook bij 7 patienten duidelijk lager dan normaal.

Bij de patienten 1, 3 en 5 komen de procentuele waarden ongeveer overeen met normaal, echter bij de patienten 1 en 5 is de V.C. respectievelijk gehalveerd en met 1/3 deel afgeno-

men, zodat de gevonden procentuele waarden van de S.C.e. bij deze patienten sterk geflatteerd kunnen zijn. Het ligt vrijwel steeds ver beneden de normaalwaarde.

Na adrenaline zagen we bij 6 patienten een min of meer duidelijke stijging van de V.C., alleen bij patient 8 en 10 ook een toename van de S.C.e. Na thiazinamidum bij 9 patienten een stijging van de V.C., bij 7 patienten is daarenboven de S.C.e. procentsgewijs toegenomen.

Bij 9 patienten werd de qualiteit van de ventilatie bepaald aan de hand van een stikstof-uitwascurve en een onderzoek ingesteld naar de longmechanica door middel van een volumedruk-diagram (tabel 33).

No.	Stikstof uitwascurve		Volume-Druk diagram	
	Aantal ademhalingen waarna 97½ % N ₂ is uitgewassen	Ventilatie -: gelijkmatig +: ongelijkmatig	Elastance in cm. H ₂ O/l	Visceuze ademarbeid in gr. cm/cc
2	82	+	5.0	1.85
3	80	+	6.2	1.93
4	35	-	6.8	4.58
5	40	-	4.4	3.66
6	80	+	5.2	5.15
7	82	+	1.6	1.84
8	25	+	10.0	8.80
9	45	+	5.8	7.32
10	30	-	4.4	4.20

Tabel 33.

Gegevens verkregen uit onderzoekingen met de z.g. stikstofuitwascurve en of het volumedruk diagram bij 9 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).

Data from pulmonary nitrogen washout curve and/or volume-pressure diagram of 9 patients with chronic bronchial infections (group C).

De stikstofuitwas blijkt bij 7 patienten vertraagd te zijn en bij 6 patienten is er een ongelijkmatige ventilatie. Een verhoogde weerstand in de luchtwegen werd bij 6 patienten gevonden. Slechts bij één patient (no. 8) wordt de elastance duidelijk verhoogd gevonden.

Wanneer we de gegevens, verkregen uit anamnese, fysisch-, röntgenologisch- en laboratoriumonderzoek van de hierboven beschreven 10 patienten nu samenvatten, blijkt, dat bij alle patienten meestal ernstige, chronische luchtweginfecties ge-

vonden werden. Diffuus gelocaliseerde bronchiëctasiën zagen we op de bronchogrammen van alle patienten. We beschouwen deze bronchiëctasiën als te zijn ontstaan op bodem van een asthmatische constitutie. Meerdere argumenten, verkregen uit anamnese, fysisch-, röntgenologisch- en laboratoriumonderzoek, zijn hiervoor aan te geven. Ook blijken de longfuncties steeds min of meer ernstig gestoord te zijn. Het longfunctiepatroon varieert van spastische bronchi met tijdelijk reversibele afwijkingen tot irreversibel, diffuus longemphyseem, terwijl daarnaast waarschijnlijk ook fibrotische veranderingen in de longen voorkomen.

De arteriële zuurstofverzadiging was bij alle patienten gedurende de opname steeds 95 % of hoger.

In verband met het onderzoek naar de erythropoese en hemolyse bij deze patienten is het noodzakelijk, in kort bestek, na te gaan of naast de chronische bronchusinfecties nog andere factoren voorkwamen met een storende invloed op erythropoese of hemolyse.

IJzerdeficiëntie:

- a. door deficiënte voeding: Door de diëtiste werd bij alle patienten de voedingsanamnese opgenomen en de verkregen gegevens werden vergeleken met de Nederlandse Voedings-middelentabel, waarin de optimum dieetvoorwaarden vermeld worden naar leeftijd, sexe en arbeid.

Patient 2 en 3 gebruikten een dieet, dat niet de optimum hoeveelheden ijzer bevatte; bij patient 5 en 6 was het calcium- en eiwitgehalte niet optimaal.

- b. door resorptiestoornissen: Bij patient 2 vonden we achylia gastrica.

Duodenaalsondage mislukte bij de patienten 1, 5, 6 en 10. Bij de overige patienten werden in het duodenaalvocht normale hoeveelheden diastase en trypsine gevonden.

De vitamine A belastingscurve was bij herhaling te laag bij de patienten 3 en 4. Bij deze patienten bleek de vetresorptiecoëfficiënt echter 97 en 97,5 % te zijn.

De D-xylose belastingstest gaf in alle gevallen normale waarden te zien.

- c. door chronisch (occult) bloedverlies: Ernstig bloedverlies bij de menstruatie werd niet vermeld. Van alle patienten werd 3 tot 4 maal de faeces onderzocht op het voorkomen van occult bloed, steeds met een negatief resultaat.

Veranderingen in de functie van het endocrine systeem (tabel 34).

De hoeveelheden neutrale 17-ketosteroiden in de urine per etmaal werden niet afwijkend gevonden. Weliswaar werd bij patient 7 een lage waarde gevonden, maar gezien zijn lichamelijke ontwikkeling kon hij zeker nog niet tot de volwassenen gerekend worden. De 17-hydroxycorticosteroidenuitscheiding werd bij de patienten 4 en 9 iets te laag gevonden.

No	Sexe	Leeftijd (jaren)	17-ketosteroiden mg. per etmaal	17-hydroxycorticosteroiden mg. per etmaal.
1	V	15	12.7 (2)	6.6 (2)
2	V	45	13.1 (3)	8.2
3	V	22	14.2	11.4
4	V	19	13.0 (2)	3.4 (2)
5	V	17	10.1 (3)	14.7 (1)
6	V	38	7.0 (2)	9.4 (3)
7	M	16	7.1 (4)	6.2 (4)
8	M	43	20.9 (4)	18.0 (4)
9	M	58	9.0 (2)	4.0 (2)
10	M	44	22.1 (2)	10.8 (2)

(): aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 34.

De uitscheiding in de urine van 17-ketosteroiden en 17-hydroxycorticosteroiden bij 10 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).
The daily excretion in the urine of 17-ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids of 10 patients with chronic bronchial infections (group C).

Infectie-anemie.

Zoals in tabel 31 reeds te zien was, leden alle patienten aan een, meestal ernstige, chronische bacteriële infectie van de luchtwegen.

De bezinkingssnelheid der erythrocyten was meestal licht tot matig verhoogd.

In het door electrophorese verkregen eiwitspectrum vonden we bij de patienten 3, 6 en 9 het γ globuline respectievelijk 21,5 20,6 en 23,5 %, dus hoog normaal tot licht verhoogd. Bij de overige patienten vonden we normale waarden.

Ter vergelijking met de afwijkingen, welke volgens de literatuur de infectie-anemie zouden kenmerken, hebben we in tabel 35 de waarden vermeld van het serumijzergehalte, de latente en totale ijzerbindingscapaciteit, de verzadigingsgraad van het transferrine en het serumkopergehalte.

Bij deze patienten zien we geen afwijkende waarden, zoals bij infectie-anemie zijn beschreven.

Een verhoogd serumkopergehalte vonden we slechts bij de patienten 2, 6 en 8, bovendien lagen bij de laatste twee patienten deze waarden slechts even boven normaal.

No	Serumijzer γ%	Latente ijzerbindings- capaciteit γ %	Totale ijzerbindings- capaciteit γ %	Serumijzer Tot. ijzerb. cap. (verzadiging) %	Serumkoper γ %
1	139 (2)	250	389	36	105
2	108	300	408	26.5	145
3	81 (3)	283 (3)	364	22	105
4	103 (3)	300	403	25.5	120
5	146 (3)	200	346	42	111
6	50 (3)	333 (3)	383	13	130
7	98 (2)	250	348	28	119
8	154 (2)	200	354	43.5	126
9	130	225 (2)	355	36.5	122
10	156	200	356	44	110

(): aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 35.

Het serumijzergehalte, de latente- en totale ijzerbindingscapaciteit, het verzadigingspercentage van de transferrine en het serumkopergehalte in het bloed van 10 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).

The serum iron level, the unsaturated and total iron binding capacity, the percent saturation of transferrin and the serum copper level in blood of 10 patients with chronic bronchial infections (group C).

Bij patient 6 vinden we wel afwijkende waarden: te laag serumijzergehalte, te hoge latente ijzerbindingscapaciteit en een laag verzadigingspercentage van het transferrine. Deze bevindingen kunnen wijzen op een ijzerdeficiëntie anemie, hoewel de totale ijzerbindingscapaciteit zeker niet te hoog ligt.

Als mogelijke storende factoren voor erythropoese en hemolyse bij deze 10 patienten komen dus naar voren: bij 2 patienten een wat ijzerarme voeding; een lichte functiestoornis van het endocrine apparaat lijkt bij een enkele patient mogelijk, doch is zeker niet uitgesproken; alle patienten lijden aan ernstige bronchusinfecties; duidelijke tekenen van infectieanemie, in klassieke zin, worden echter niet gevonden.

B. Hematologische gegevens (tabel 36).

Het hemoglobinegehalte, aantal erythrocyten en de hematocriet liggen bij enkele patienten nog juist aan de ondergrens van normaal, binnen de normale variatiebreedte, meestal zien we min of meer te lage waarden.

De kleurindex van de erythrocyten is alleen bij patient 6 duidelijk te laag.

De diameter van de rode bloedlichaampjes is bij patient 9 iets te laag.

Behalve bij patient 6 en 10 is de M. C. V. steeds groter dan normaal, de M. C. H. is bij patient 6 te laag, bij patient 7 en 10 hoog normaal en bij de andere patienten groter dan normaal.

No	Hemoglobine g %	Erythrocyten $\times 10^6$	Hematocriet %	Kleur- index	M. C. V. μ^3	M. C. H. $\gamma\gamma$	M. C. H. C. %	Diameter van ery's μ	Plasma- volume ml.	Erythrocyten- volume ml.	Bloed- volume ml.	Bloed- volume per m ² lich. op- pervlak ml.
1	13 (5)	3.99 (5)	39 (5)	1.05	98	32	33	7.3 (3)				
2	11.8 (6)	3.63 (6)	37 (6)	1.0	102	32.5	32	7.3 (3)				
3	10.7 (8)	3.36 (8)	33 (9)	1.0	98	32	32	7.0 (3)	3060	1310	4370	2455
4	13.1 (9)	4.06 (8)	39 (8)	1.0	96	32	33.5	6.9 (3)	2210	1210	3420	2035
5	12.2 (13)	3.75 (11)	36 (11)	1.0	96	33	34	6.9 (3)	2090	1000	3090	1900
6	9.2 (19)	3.84 (19)	31.5 (20)	0.75	82	24	29	7.0 (2)	3000	1220	4220	2570
7	11.35 (14)	3.67 (14)	36 (15)	0.95	98	31	31.5	7.3 (3)	2220	1110	3310	2160
8	13.9 (12)	4.36 (13)	41 (13)	1.0	94	32	34	7.0 (3)	2960	1540	4700	2420
x9	13.4 (10)	4.15 (10)	42 (10)	1.0	101	32	32	6.8 (3)	3080	1890	4970	2620
10	13.9 (7)	4.42 (6)	39 (5)	1.0	90	31	35.5	7.0 (3)	2780	1530	4310	2510

(): aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 36.

De gegevens verkregen uit het hematologisch onderzoek bij 10 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).

Hematological data from 10 patients with chronic bronchial infections (group C).

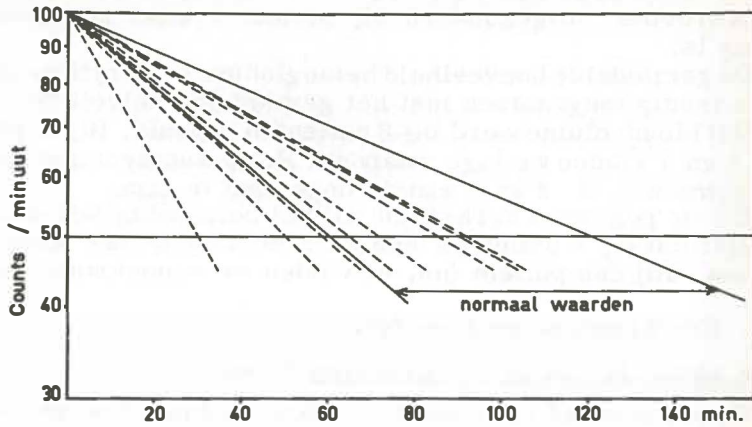


Fig. 51. De plasmaijzer-halfwaardetijd ($T_{\frac{1}{2}}$) bij 8 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).
The plasma iron disappearance time ($T_{\frac{1}{2}}$) of 8 patients with chronic bronchial infections (group C).

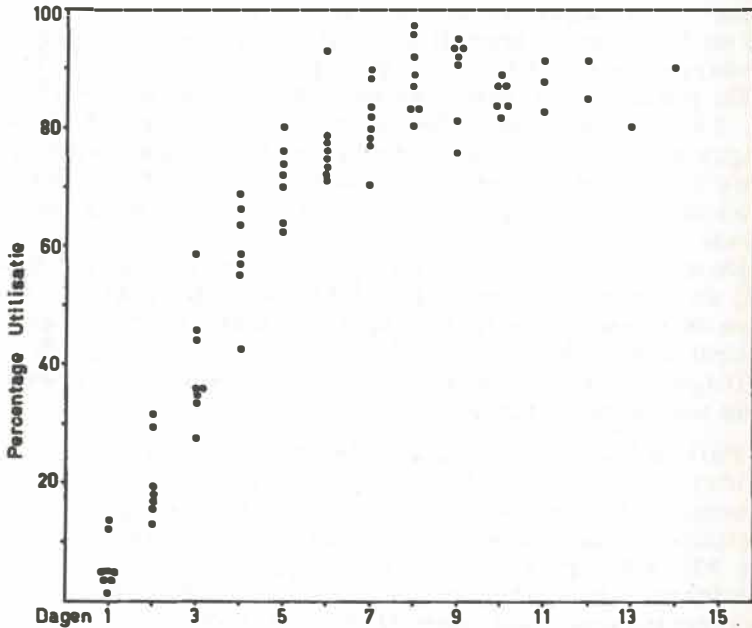


Fig. 52. Deutilisatie van Fe^{59} bij 8 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).
Percentage of radio-iron reappearance in thered cells of 8 patients with chronic bronchial infections (group C).

De M.C.H.C. ligt bij alle patienten binnen de normale variatiebreedte, uitgezonderd bij patient 6 waar ze duidelijk te laag is.

De gemiddelde hoeveelheid hemoglobine per erythrocyt is dus evenredig toegenomen met het gemiddelde celvolume.

Het bloedvolume werd bij 8 patienten bepaald. Bij de patienten 4, 5 en 7 vinden we lage waarden. Het plasmavolume blijkt bij patienten 3, 6, 8 en 9 aan de hoge kant te zijn.

Uit de gegevens verkregen uit het hematologisch onderzoek blijkt dat bij 7 patienten een licht normochrome anemie bestaat. Bij één patient (no. 6) vinden we hypochrome anemie.

C. Erythropoese en hemolyse.

De aanmaak van de erythrocyten (tabel 37).

Zowel relatief als absoluut vinden we aantallen reticulocyten welke steeds binnen normale grenzen liggen.

Bij microscopisch beenmergonderzoek, bij 5 patienten uitgevoerd, werden een normale $\frac{M}{F}$ ratio gevonden.

Het onderzoek met Fe^{59} werd bij 8 patienten verricht.

De plasmaijzerverdwijningstijd ($T_{\frac{1}{2}}$) is bij 3 patienten (3 en 6) verkort, terwijl deze tijd bij patient 9 ongeveer aan de ondergrens van normaal ligt (fig. 51).

De plasmaijzer turnover per 24 uur ligt bij de patienten 6, 8, 9 en 10 iets hoger dan normaal, bij patient 4 is de waarde lager dan normaal, berekend per kg lichaamsgewicht vinden we iets te hoge waarden bij de patienten 3, 6 en 10, terwijl deze waarde bij patient 4 weer ongeveer bij de benedengrens van normaal ligt.

De maximum utilisatie wordt, behalve bij patient 7 na 6 dagen, bij de andere patienten na 7 tot 9 dagen bereikt, en 80 tot 91 % van de oorspronkelijk ingespoten hoeveelheid radioactief ijzer wordt dan in de erythrocyten teruggevonden (fig. 52).

Uitgesproken veranderingen in de bloedaanmaak hebben we dus niet kunnen aantonen.

Patient 6 vereist een nadere bespreking. Uit het hematologisch onderzoek bleek dit de enige patient te zijn met een hypochrome anemie. Ook was bij deze patiente bij herhaling het serumijzergehalte te laag, terwijl de latente ijzerbindingscapaciteit boven de 300 γ % lag. Tenslotte was de plasmaijzer turnover bij deze patiente licht verhoogd. Op grond van deze gegevens wordt het waarschijnlijk, dat hier sprake is van een ijzerdeficiëntie-anemie. Te verwachten is nu dat intraveneus toegediend, aan transferrine gebonden ijzer bij deze patiente zo snel volledig mogelijk in het beenmerg zal worden opgenomen. We zien echter dateerst na 7 dagen slechts 84 % Fe^{59} in de erythrocyten wordt teruggevonden. Het lijkt ons dan ook waarschijnlijk

No	Reticulocyten		Beenmergonderzoek			Serum- ijzer γ %	Latente ijzer- bindings- capaci- teit γ %	Onderzoek met Fe ⁵⁹				
	‰	absoluut mm ³	% witte cellen	% rode cellen	$\frac{M}{E}$ ratio			Plasma- ijzer verdwij- ningstijd min.	Plasma- ijzer tumover mg/dag	Plasma- ijzer tumover mg/dag per kg lich. gew.	Maximum utilisatie	
											%	bereikt na aantal dagen
1	8	31920(14)	-	-	-	139(2)	250	-	-	-	-	-
2	14	50820(14)	-	-	-	108	300	-	-	-	-	-
3	7	23520(23)	-	-	-	81(3)	283(3)	49	50	0.78	91	8
4	9	36540(23)	79.7	20.3	4.0:1	103(3)	300	90	26.5	0.44	88.5	7
5	5	18750(21)	-	-	-	146(3)	200	91	34	0.61	80	8
6	10.5	40302(36)	75.2	24.8	3.0:1	50(3)	333(3)	30	55	0.96	84	7
7	9	33033(23)	-	-	-	98(2)	250	71	32	0.59	86	6
8	8	34880(12)	78.2	21.8	3.7:1	154(2)	200	85	55.6	0.69	90.5	8
9	10	41500(11)	76.8	23.2	3.3:1	130(2)	225(2)	59	59	0.73	91	8
10	8	35360(6)	79.2	20.8	3.8:1	156(2)	200	64	63	0.94	86.5	9

() = aantal waarnemingen waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 37.

De erythropoese gemeten aan de hand van reticulocyten tellingen, beenmergonderzoek en onderzoek m.b.v. radioactief ijzer bij 10 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).

The erythropoiesis, measured by the reticulocyte counts, $\frac{M}{E}$ ratio of the bone marrow and with the radioactive iron technic, of 10 patients with chronic bronchial infections (group C).

No	Osmotische resistentie v. d. erythrocyten	pH resistentie v. d. erythrocyten			Serum- biliru- bine gehalte (H.v.d.B) E	Urobilinogeen uitschei- ding in de faeces		Onderzoek met radioactief chroom (Cr ⁵¹)				
		begin v. d. hemolyse bij pH	50% hemolyse bij pH	100% hemolyse bij pH		gemid- deld in 4 dagen mg per dag	Hemo- lytische index	Over- levings- duur v. d. erythro- cyten in dagen	"Body scanning"			
									Milt		Lever	
									index %	sequestratie index	index %	sequestratie index
1	0.50-0.28(3)	5.30	4.60	4.00	0.95	22	-	26	30	32	38	33
2	0.50-0.30(2)	5.30	4.60	4.00	0.90	42	-	24	143	100	17	15
3	0.48-0.32(3)	5.40	4.55	3.90	1.40	68	14.5	22	-	-	-	-
4	0.46-0.32(2)	5.38	4.50	3.90	0.90	16	3.5	20.5	-	-	-	-
5	0.47-0.33(3)	5.20	4.55	3.50	0.95	97	25.5	23	-	-	-	-
6	0.45-0.32(3)	5.20	4.35	3.60	1.50	-	-	33	48	47	62.5	35
7	0.46-0.32(3)	5.35	4.65	3.85	1.30	126	33.5	26	54	44	35	27
8	0.47-0.30(2)	5.25	4.45	3.90	0.55	74	11.5	26	5	6	13	15
9	0.47-0.32(3)	5.40	4.50	3.90	0.80	107	16.0	25	152	94	42	27
10	0.45-0.30(3)	5.20	4.50	3.90	1.30	62	10.5	20	-	-	-	-

(): aantal waarden waarvan het gemiddelde genomen is.

Tabel 38.

De hemolyse bestudeerd aan de hand van de osmotische- en pH resistenties van de erythrocyten, het serum bilirubinegehalte, de urobilinogeen uitscheiding in de faeces en een onderzoek met radioactief chroom Cr⁵¹, bij 10 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C).

The hemolysis, investigated on the basis of osmotic and pH resistance of the erythrocytes, the serum bilirubin, the fecal output from urobilinogeen and the Cr⁵¹ tagged red cell technic of 10 patients with chronic bronchial infections (group C).

dat ook andere factoren (infectie?) naast het ijzertekort een rol gespeeld hebben bij het ontstaan van deze anemie.

De afbraak van de erythrocyten (tabel 38).

De osmotische resistentie van de rode bloedlichaampjes is bij de eerste 2 patienten mogelijk iets afgenomen.

pH-resistentie: bij de patienten 1, 2, 3, 7 en 9 ontstaat reeds hemolyse bij een pH hoger dan 5,25, de curve verloopt verder vrijwel normaal.

Het indirect reagerend bilirubinegehalte van het serum is bij enkele patienten een weinig verhoogd.

De urobilinogeenuitscheiding in de faeces werd bij 9 patienten bepaald en steeds te laag of normaal gevonden. Bij 7 patienten kon de hemolytische index bepaald worden, bij de patienten 5 en 7 was deze index verhoogd, bij patient 4 te laag.

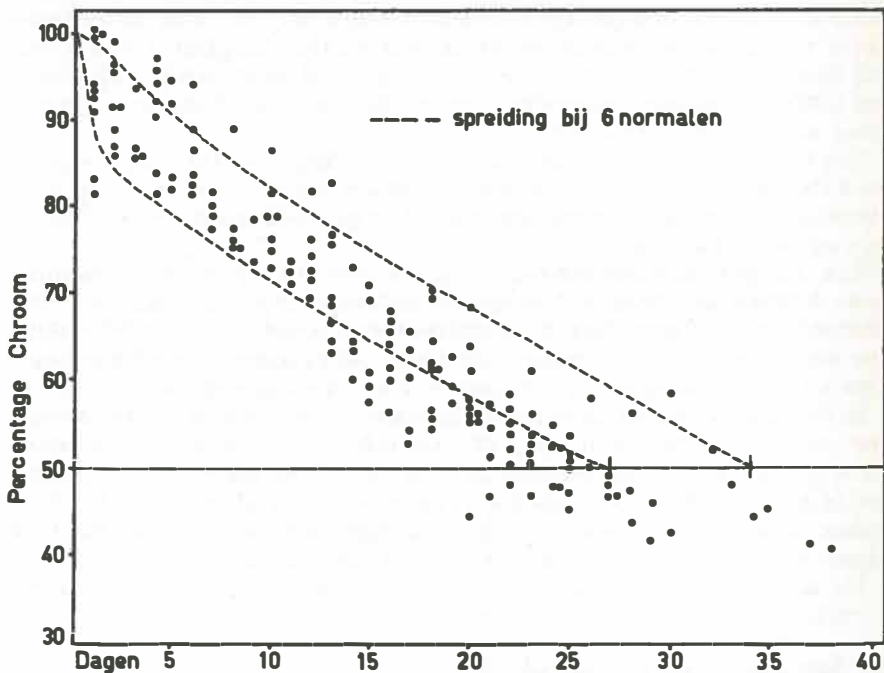


Fig. 53. De levensduur van erythrocyten bepaald met radioactief chroom Cr^{51} , de "apparent half survival time", bij 10 patienten met chronische bronchusinfecties (groep C). The apparent half survival time of Cr^{51} -tagged red cells of 10 patients with chronic bronchial infections (group C).

De levensduur van de erythrocyten, bepaald met radioactief chroom, bleek bij patient 6 volkomen normaal en bij de overige patienten licht tot matig verkort (fig. 53).

Met de conventionele methoden van onderzoek werden ternauwernood aanwijzingen voor hemolyse gevonden. Met radioactief chroom echter bleek de levensduur van de erythrocyten in 9 gevallen verkort en bij 1 patient normaal.

Bij 6 patienten werd ook de radioactiviteit gemeten boven het hart, de milt en lever tot de "apparent half survival time" bereikt was. Er werd een stijging van de radioactiviteit boven de lever, maar vooral boven de milt gevonden, bij de patienten 2 en 9 duidelijk hoger dan bij onze normalen.

Samenvatting groep C.

Aan de hand van anamnese-, fysisch-, röntgenologisch- en laboratoriumonderzoek (o. a. longfunctie en sputumbacteriologie) kon bij de 10 patienten van deze groep in alle gevallen, meestal ernstige, chronische luchtweginfecties worden vastgesteld en werden diffuus gelocaliseerde bronchiëctasiën aangetoond. Deze afwijkingen beschouwden wij als een manifestatie van een asthmatische constitutie. Het longfunctiepatroon bij deze patienten varieerde van een licht gestoorde expiratie tot diffuus longemphyseem. Arteriële zuurstofonderverzadiging werd niet gevonden.

Om tot een vergelijking te komen met de patienten in groep B, waarbij infectie en hypoxemie gevonden werd, is ook bij de patienten van groep C een onderzoek ingesteld naar de erythropoese en hemolyse.

Als mogelijk storende factoren voor erythropoese en hemolyse komen bij deze patienten in aanmerking: chronische infecties in alle gevallen bij 2 patienten misschien ijzerdeficiëntie door een niet optimale voeding. Afwijkingen als beschreven bij infectie-anemie werden echter niet gevonden.

Bij hematologisch onderzoek bleek bij 7 patienten normochrome anemie te bestaan. Bij één patient werd hypochrome anemie gevonden, waarschijnlijk ten dele ten gevolg van ijzerdeficiëntie. De erythropoese, gemeten aan de hand van reticulocyten- en beenmergcellen-tellingen en m.b.v. radioactief ijzer bleek niet duidelijk veranderd t. o. v. normaal.

De afbraak van de erythrocyten daarentegen, was bij 9 patienten licht tot matig verhoogd.

5. Samenvatting hoofdstuk IV.

In dit hoofdstuk werd een onderzoek beschreven naar de erythropoese en hemolyse bij drie groepen patienten, te weten groep A: 7 patienten met chronische hypoxemie t. g. v. andere oorzaken dan diffuus longemphyseem, groep B: 17 patienten met chronische hypoxemie bij diffuus longemphyseem;

groep C: 10 patienten met chronische bronchusinfecties, evenwel zonder hypoxemie.

Aan de hand van vergelijkingen met normale waarden uit de literatuur of uit eigen onderzoek van normalen, werden de resultaten van de onderzoeken van deze patienten voorlopig beoordeeld. In hoofdstuk V zal hierop verder worden ingegaan.

De aandoeningen van de patienten in deze drie groepen konden als volgt worden gedefinieerd:

Groep A: Alle patienten hadden een ernstige, chronische hypoxemie, bij 5 patienten was dit een gevolg van aangeboren hartgebreken, bij één patiente waarschijnlijk t.g. v. alveolaire hypoventilatie door extreme adipositas ("Pickwickian syndrome") en bij de laatste patient gelukte het niet de oorzaak van de hypoxemie op te sporen, mogelijk bestond er een diffusie stoornis, terwijl daarnaast kon worden aangetoond, dat er periodiek hypoventilatie optrad. De gemiddelde arteriële zuurstofsaturaties bij deze patienten varieerden van 62 tot 82%.

Groep B: Bij alle patienten werden ernstige longfunctiestoornissen gevonden, welke stoornissen het gevolg waren van diffuus longemphyseem, vrijwel steeds gecompliceerd door ernstige, chronische luchtweginfecties, bronchiëctasiën en fibrotische veranderingen in de longen. Vermoedelijk ten gevolge van deze complicaties bestond in alle gevallen hypoxemie. De gemiddelde waarden van de arteriële zuurstofverzadiging bij deze patienten varieerden van 66 tot 91,6%.

Groep C: Bij deze 10 patienten werden eveneens ernstige, chronische luchtweginfecties gevonden. In alle gevallen bestonden diffuus gelocaliseerde bronchiëctasiën. De longfuncties waren min of meer ernstig gestoord. Hypoxemie kon tijdens het onderzoek niet worden aangetoond.

Zowel de aandoeningen van de patienten in groep B als in groep C leken ons manifestaties van een asthmatische constitutie en er bestond slechts een gradueel verschil in de aandoeningen van beide groepen patienten.

Het hematologisch onderzoek.

Bij vergelijking van de gegevens verkregen bij onze patienten met de normale waarden uit de literatuur werd gevonden:

Groep A: Op grond van bepalingen van hemoglobinegehalte, erythrocytenaantal, hematocriet en in een deel van de gevallen ook van het bloedvolume kon worden vastgesteld, dat bij 6 van de 7 patienten erythrocytose bestond.

De M.C.V. was in 6 van de 7 gevallen verhoogd, de M.C.H. was eenmaal hoger en eenmaal lager dan normaal en de M.C.H.C. in drie gevallen lager dan normaal.

Groep B: bij 2 patienten kon een geringe neiging tot erythrocytose worden aangetoond, daarentegen werd bij 4 patienten een normochrome anemie gevonden.

De M. C. V. bleek in alle gevallen groter te zijn dan normaal, de M. C. H. bij 12 patienten verhoogd, terwijl de M. C. H. C. bij 6 patienten lager was dan normaal.

Groep C: bij 7 patienten werd een lichte normochrome anemie gevonden, bij één patient hypochrome anemie.

Ook bij deze patienten bleek de M. C. V. slechts tweemaal binnen de normaalwaarden te liggen en achtmaal te hoog, de M. C. H. eenmaal te laag en 7 maal te hoog en de M. C. H. C. was bij alle patienten, uitgezonderd twee, normaal.

Erythropoese en hemolyse.

Er werd getracht een beeld te verkrijgen van de bloedaanmaak en afbraak d.m. v. conventionele methoden als tellingen van reticulocyten en beenmergcellen als maatstaf voor de erythropoese en onderzoek naar de hoeveelheden hemoglobine-afbraakproducten in bloeden faeces en bepaling van de osmotische en pH resistenties van de erythrocyten voor de hemolyse. Daarnaast werd radioactief ijzer (Fe^{59}) en radioactief chroom (Cr^{51}) gebruikt, respectievelijk voor de bepaling van aanmaak en afbraak van de rode bloedlichaampjes. De resultaten van deze onderzoeken waren als volgt:

Groep A: het aantal reticulocyten was relatief bij 4 en absoluut bij 5 patienten verhoogd. De bloedaanmaak werd bij 5 patienten gemeten met radioactief ijzer en steeds verhoogd gevonden, in 2 gevallen zelfs extreem hoog.

De levensduur van de erythrocyten werd slechts bij 3 patienten bepaald en eenmaal verkort en 2 maal normaal bevonden. Op grond van het verhoogde serumbilirubinegehalte, de verhoogde urobilinoeenuitscheiding in de faeces en de verhoogde hemolytische index was een verhoogde hemolyse bij nog twee andere patienten niet geheel uit te sluiten.

Groep B: duidelijke reticulocytose werd bij deze 17 patienten niet gevonden.

Uit gedifferentieerde tellingen van de beenmergcellen werd bij 5 patienten een verhoogd aantal jonge rode cellen gevonden. Tenslotte werd bij 13 patienten een onderzoek verricht met radioactief ijzer, waarbij 8 maal de bevindingen wezen op het bestaan van een verhoogde erythropoese.

Aanwijzingen van een toegenomen hemolyse werden bij enkele patienten gevonden aan de hand van bepalingen van osmotische en pH resistenties van de erythrocyten. Daarentegen leverde een onderzoek naar hemoglobine afbraakproducten in bloed en faeces geen duidelijke gegevens op. Toch bleek de levensduur van de erythrocyten bij 12 van de 15 patienten, bij

wie dit onderzoek met Cr^{51} werd verricht, verkort te zijn. Deze verhoogde afbraak vindt mogelijk plaats in de milt.

Groep C: Opvallende veranderingen in de erythropoese werden bij deze patiënten niet gevonden: bij 8 patiënten werd met radioactief ijzer een vrijwel normale erythropoese gevonden, welke bij één iets lager en 4 iets hoger dan normaal was. Bij enkele patiënten werd bij bepaling van de osmotische en pH resistenties van de erythrocyten en de hemolytische index geringe aanwijzingen gevonden voor een verhoogde hemolyse.

Duidelijker waren echter de gegevens van het onderzoek met radioactief chroom: 9 maal een lichte tot matige afname van de levensduur van de rode bloedlichaampjes en eenmaal geheel normaal.

Tenslotte werd bij de patiënten in groep B een onderzoek ingesteld naar het voorkomen van factoren, welke mogelijk verantwoordelijk zijn voor het ontbreken van erythrocytose bij patiënten met hypoxemie bij longemphyseem.

1. De hypoxemie bleek van dag tot dagen ook in de loop van de dag te kunnen variëren. Zeer waarschijnlijk waren deze variaties bij onze patiënten niet van zodanige aard, dat de hypoxemie geheel verdween. Toch zal deze factor in gevallen met lichte tot matige hypoxemie van belang kunnen zijn.
2. De cardiac output werd bij 9 patiënten bepaald en normaal bevonden.
3. Bij 3 patiënten werd een onderzoek ingesteld naar het voorkomen van abnormale hemoglobines en bij 5 patiënten de zuurstofcapaciteit van het bloed bepaald. Dit leverde geen afwijkende resultaten op.
4. Hypercapnie bleek geen belangrijke oorzaak te kunnen zijn voor het ontbreken van erythrocytose bij onze patiënten.
5. IJzerdeficientie door niet optimale voeding was mogelijk bij 5 patiënten, door resorptiestoornissen mogelijk bij één patient. Voor occult bloedverlies werden geen aanwijzingen gevonden.
6. Medicamenteuze therapie, b.v. chloramphenicol of salicylaten, werd niet gegeven en kan bij onze patiënten dus als storende factor uitgeschakeld worden.
7. Vrijwel alle patiënten hadden een ernstige, chronische bronchusinfectie. Alleen het verhoogde serumkopergehalte kwam overeen met het beeld van de z.g. infectie anemie, zoals dit in de literatuur is beschreven. Toch is ons inziens de chronische bronchusinfectie een belangrijke oorzakelijke factor voor het ontbreken van de erythrocytose bij onze patiënten. In hoofdstuk V zullen we dit nog verder bespreken.
8. Het leek niet waarschijnlijk dat stoornissen in het endocrine systeem een belangrijke oorzakelijke factor was.

9. Tenslotte werd melding gemaakt van de pogingen een proefopstelling te vinden voor het aantonen van erythropoese stimulerende stoffen, welke pogingen tot nu toe mislukten.

Ook bij de patienten van groep C werd een onderzoek ingesteld naar het voorkomen van storende factoren voor erythropoese en hemolyse, anders dan chronische bronchusinfecties. Bij 2 patienten bestond er mogelijk een tekort aan ijzer in de voeding.

Ook bij deze groep patienten kwam het bekende beeld van de z.g. infectie-anemie niet duidelijk naar voren. Wel was het waarschijnlijk dat bij de enige patient bij wie hypochrome anemie werd gevonden dit, althans ten dele, berustte op ijzerdeficiëntie.

H O O F D S T U K V.

CONCLUSIES.

Zoals ook op grond van gegevens uit de litteratuur verwacht mocht worden, werd bij de door ons onderzochte 17 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem geen duidelijke erythrocytose gevonden. Van de in de litteratuur genoemde factoren, welke het ontstaan van erythrocytose bij hypoxemie bij diffuus longemphyseem kunnen tegengaan, bleek de chronische bronchusinfectie de enige factor te zijn die in vrijwel alle gevallen en meestal in ernstige mate voorkwam.

De frequentie van chronische luchtweginfecties in deze groep patienten lijkt bijzonder hoog. Eén van de kenmerken echter, waarop deze emphyseepatienten werden geselecteerd, was het voorkomen van chronische hypoxemie, welke bovendien niet sterk mocht variëren.

Zoals Sluiter (1955) reeds aangaf zullen aan deze voorwaarde vrijwel alleen die patienten voldoen bij wie het emphyseem wordt gecompliceerd door chronische luchtweginfecties.

Bij selectie op hypoxemie wordt dus ook gelijktijdig geselecteerd op chronische bronchusinfecties, waardoor de hoge frequentie van bacteriële luchtweginfecties bij deze patienten (groep B) is verklaard.

Daar bij de patienten in groep B zowel chronische hypoxemie als chronische infectie gevonden werd, welke beide factoren van invloed zouden kunnen zijn op de erythropoese en hemolyse, was het nodig de invloed van deze factoren ook afzonderlijk te bestuderen.

De invloed van de infectie op erythropoese en hemolyse werd nagegaan bij 10 patienten met chronische bronchusinfecties en bronchiëctasiën zonder hypoxemie (groep C). Hoewel deze groep patienten verschilt van groep B in sexe en leeftijd is er slechts een gradueel verschil in aandoening, daar we menen dat zowel de aandoeningen van de patienten van groep B als van groep C manifestaties zijn van een asthmatische constitutie.

De invloed van hypoxemie op erythropoese en hemolyse werd bestudeerd bij 7 patienten (groep A). Tekenen van infecties, met name van luchtweginfecties, werden bij deze patienten niet gevonden. De hypoxemie was bij deze groep patienten een gevolg van andere afwijkingen dan emphyseem.

Tenslotte werd, voor vergelijking met de drie hierboven genoemde groepen patienten, bij normalen een aantal onderzoeken verricht naar erythropoese en hemolyse (groep N).

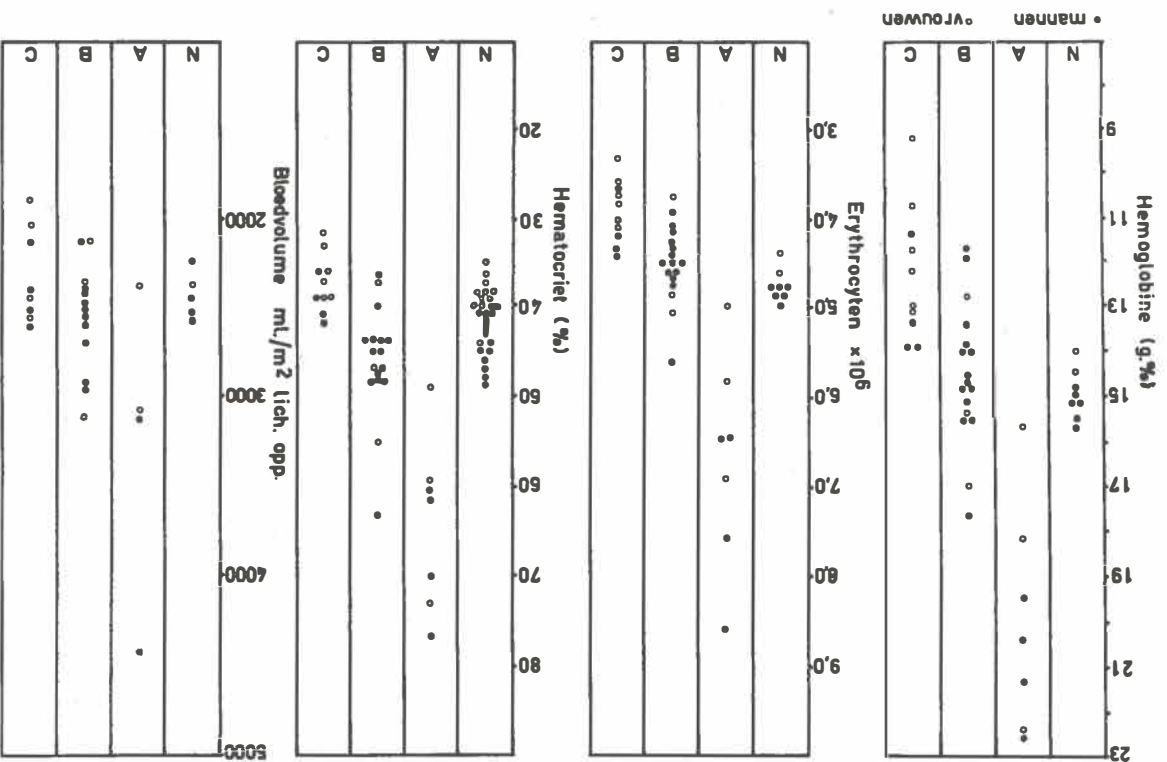


Fig. 54. Gegevens verkregen bij het hematologisch onderzoek bij normalen en de drie groepen patienten A, B en C.
Hematological data of normals (group N) and the 3 groups of patients A, B en C.

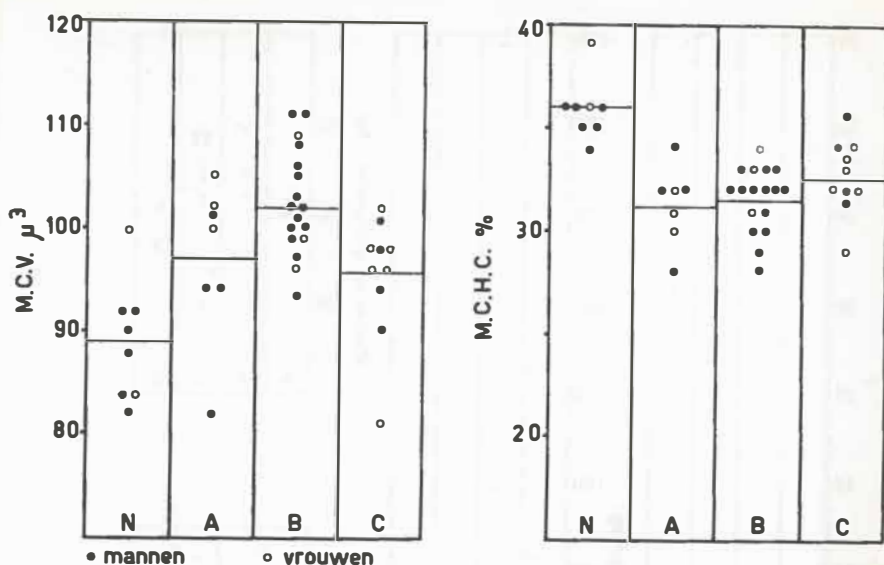


Fig. 55. De M.C.V. en M.C.H.C. bij normalen en de drie groepen patienten A, B en C.
The M.C.V. and M.C.H.C. in normals (N) and the 3 groups of patients A, B and C.

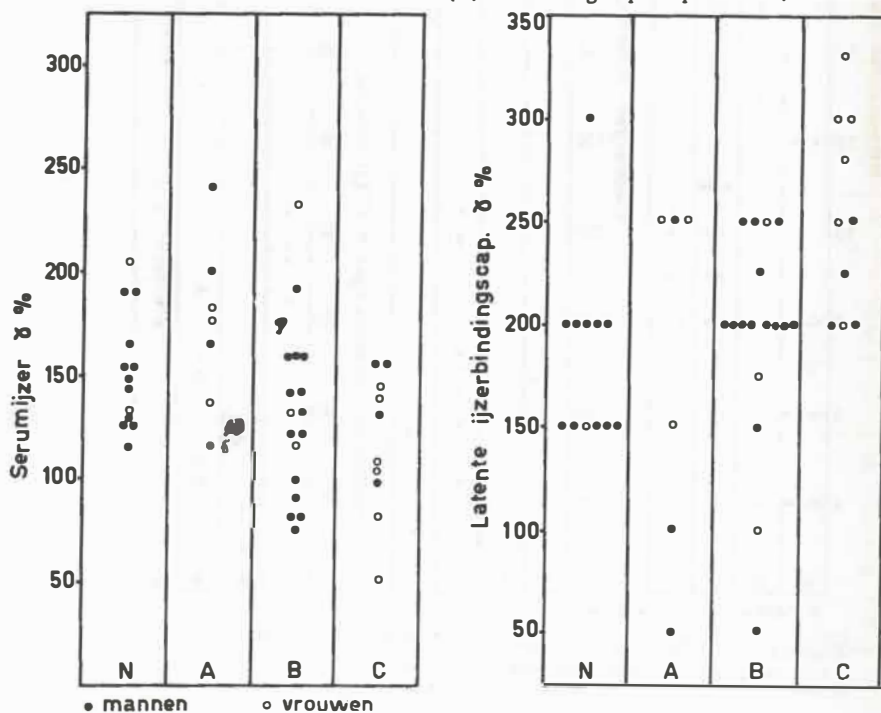


Fig. 56. Het serumijzergehalte en de latente ijzerbindingscapaciteit bij normalen (N) de drie groepen patienten A, B en C.
The serum iron level and unsaturated iron binding capacity in normals (N) and the 3 groups of patients A, B and C.

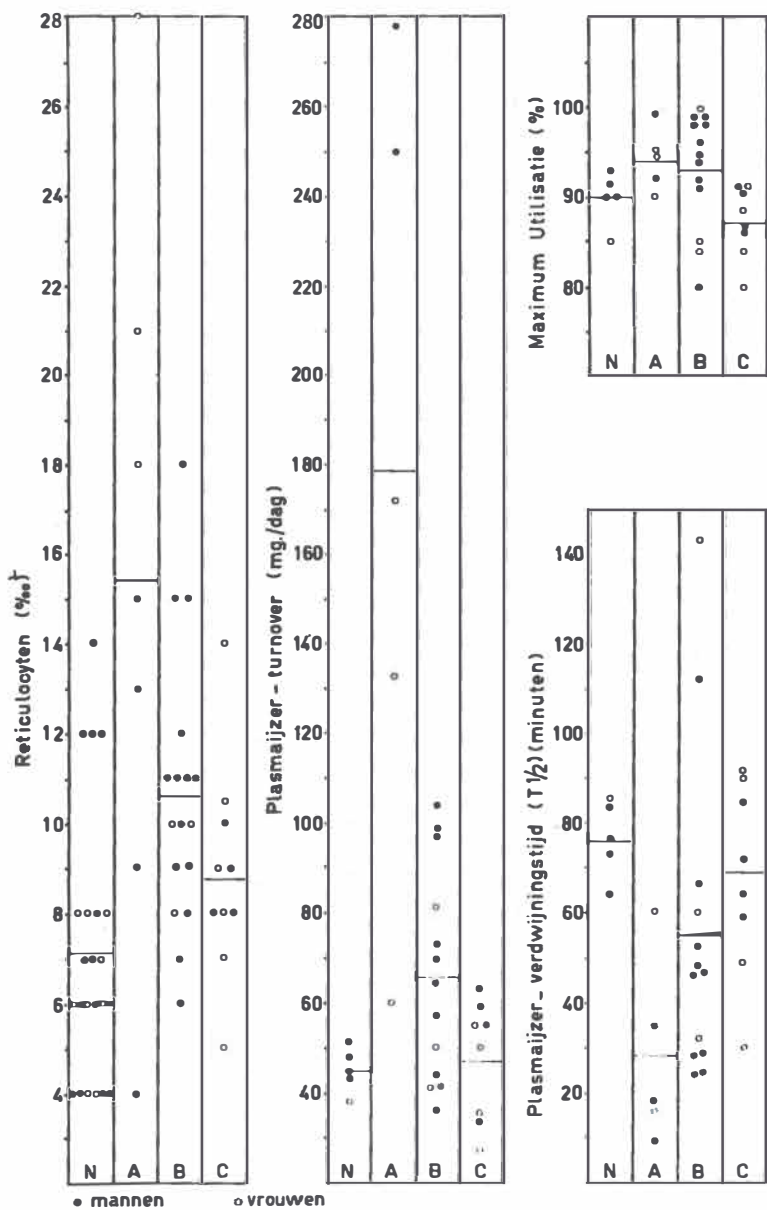


Fig. 57. De erythropoese gemeten aan de hand van reticulocyten tellingen en m.b.v. radioactief ijzer ^{59}Fe bij normalen en de drie groepen patiënten A, B en C.
The erythropoiesis studied by the reticulocyte counts and the radioactive iron method in normals (N) and the 3 groups of patients A, B and C.

Vergelijken we nu de waarnemingen gedaan bij deze drie groepen patienten en de groep normalen^{*)}.

Het conventionele hematologische onderzoek.

Rekening houdend met het sexeverschil tussen de vier groepen valt op dat in groep A meestal erythrocytose wordt gevonden en in groep C in de meerderheid van de gevallen een lichte anemie. In groep B zijn 2 patienten met een lichte neiging tot erythrocytose, daarentegen hebben 4 patienten een lichte anemie (fig. 54).

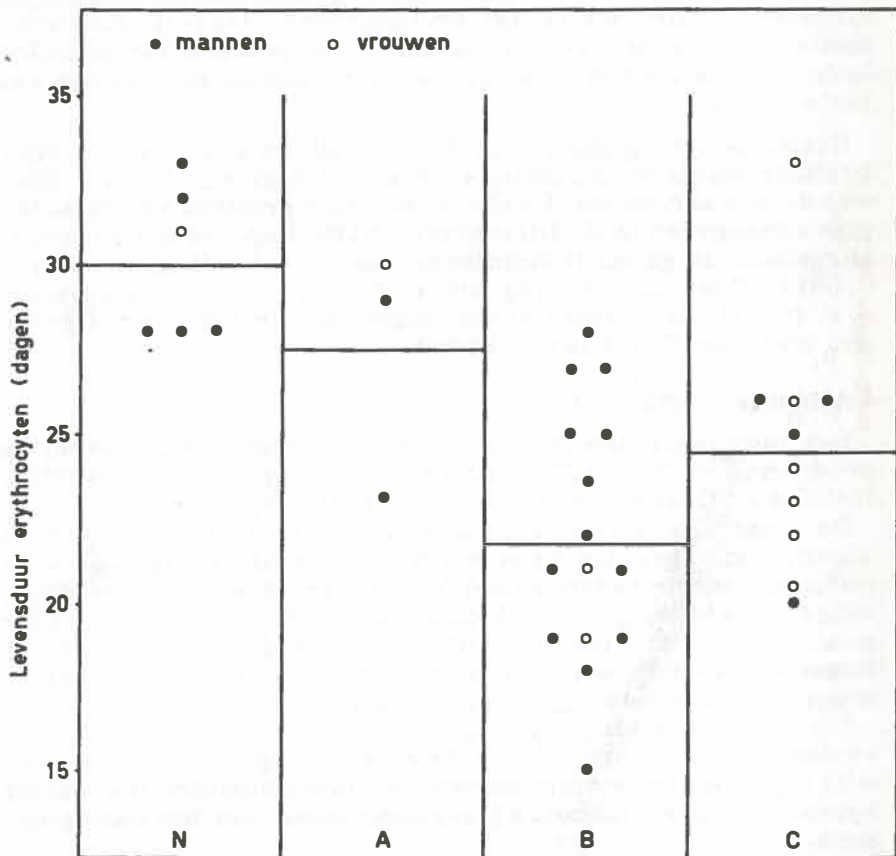


Fig. 58. De "levensduur" van de erythrocyten bij normalen en de drie groepen patienten. The apparent half survival time of the erythrocytes in normals (N) and the 3 groups of patients A, B and C.

^{*)} In die gevallen waarbij een statistische bewerking mogelijk was werd gebruik gemaakt van de variantie analyse of de t-toets.

De M. C. V. (fig. 55) is bij de drie groepen patienten significant hoger dan bij de groep normalen ($p < 0.005$). Deze waarneming was te verwachten bij groep A en B (zie hoofdstuk I). De verhoging van de M. C. V. bij de patienten met chronische luchtweginfecties zonder hypoxemie (groep C) is een verschijnsel waarvoor we geen verklaring hebben kunnen vinden.

De M. C. H. C. (fig. 55) is bij de drie groepen patienten significant lager dan bij onze groep normalen ($p < 0.005$). Deze verlaging is bij groep B en C te verklaren als een gevolg van de chronische infectie (Cartwright and Wintrobe). In hoofdstuk I viel ons reeds op dat de M. C. H. C. bij zuurstofverzadigingen kleiner dan 70% ook veelal verlaagd was. Daar de zuurstof-onderverzadiging van de patienten in groep A van dezelfde orde is, kan hierbij mogelijk dezelfde (onbekende) factor van invloed zijn.

Het serumijzergehalte (fig. 56) was alleen statistisch vergelijkbaar tussende mannelijke personen in groep N en B. Hoewel deze waarden niet buiten de normale grenzen vallen welke zijn aangegeven in de literatuur, blijkt toch dat het serumijzergehalte in groep B significant lager is dan in groep N ($p \leq 0.001$). Deze waarneming stemt overeen met die van Wilson e. a. (1951). De latente ijzerbindingscapaciteit is in beide groepen niet significant verschillend.

Erythropoese (fig. 57).

Het aantal reticulocyten, uitgedrukt in promille's, ligt bij de groepen A en B significant hoger dan in groep N ($p < 0.005$). Het verschil tussen groep N en C is niet significant.

De plasmaijzer turnover is wederom in de groepen A en B significant hoger dan in groep N ($p < 0.005$). Er is geen significant verschil tussen groep N en C. De plasmaijzerverdwijningstijd is bij de groepen A en B aanmerkelijk korter dan normaal, terwijl de maximum utilisatie bij deze beide groepen hoger is dan normaal. Bij groep C daarentegen lijkt de maximum utilisatie iets lager dan normaal.

Uit de onderzoeken naar de erythropoese blijkt dus dat deze verhoogd is bij de patienten met hypoxemie (groep A en B), terwijl bij de patienten met chronische bronchusinfecties zonder hypoxemie geen (absolute) veranderingen worden waargenomen.

Hemolyse (fig. 58).

De levensduur van de erythrocyten is bij alle groepen patienten significant lager dan normaal ($p < 0.001$). In hoofdstuk I hebben we vermeld dat slechts weinig gegevens bekend waren

over de levensduur van de erythrocyten bij aandoeningen met hypoxemie (groep A). Waarschijnlijk zal de levensduur normaal zijn bij toestanden van lichte tot matige hypoxemie (bergbewoners), bij ernstige hypoxemie (aangeboren hartafwijkingen) mogelijk verkort (Jonsson 1957). Overigens is het aantal waarnemingen in groep A te klein om conclusies hieruit te mogen trekken.

We menen dan ook dat de verkorte levensduur van de erythrocyten van de patienten in groep B meer een gevolg is van de chronische bronchusinfectie (zie groep C) dan van de hypoxemie.

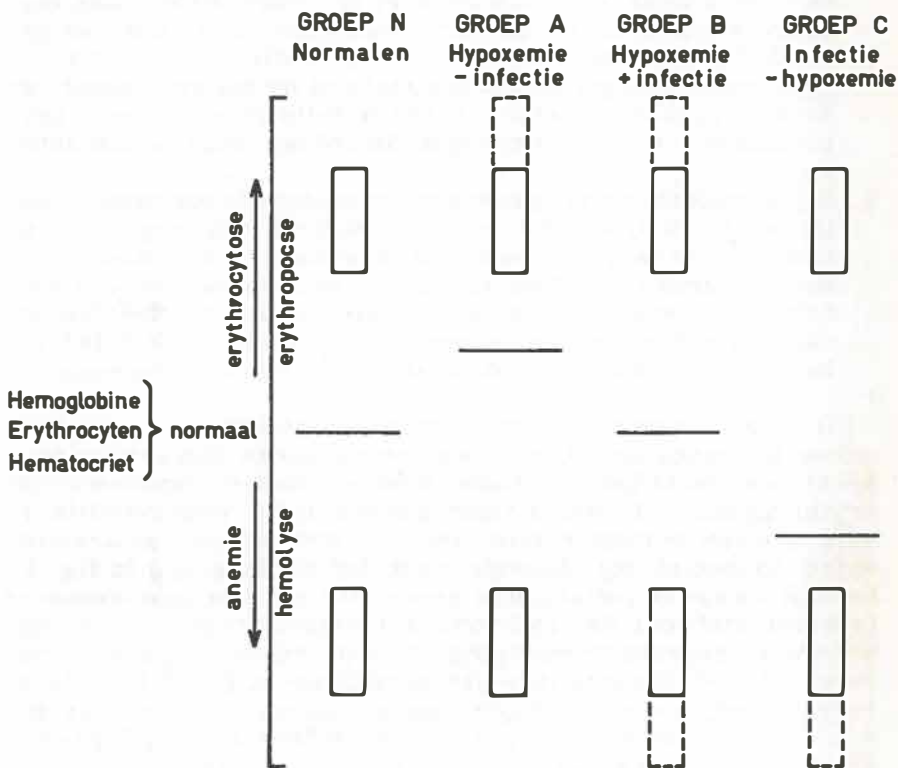


Fig. 59. Hemoglobinegehalte, erythrocytenaantal en hematocriet, als de resultante van erythropoese en hemolyse bij de drie groepen patienten A, B en C, vergeleken met normalen (groep N).

Hemoglobin level, red cell count and hematocrit resulting from erythropoiesis and hemolysis in the 3 groups of patients A, B and C, as compared with normals (group N).

Onze waarnemingen kunnen we als volgt samenvatten (fig. 59):

1. Bij patiënten met hypoxemie zonder infecties (groep A) wordt de erythropoese sterk verhoogd gevonden. De hemolyse is waarschijnlijk normaal, de mogelijkheid is aanwezig dat bij extreme vormen van hypoxemie de levensduur van de erythrocyten verkort is. Als resultante van verhoogde aanmaak en normale (of iets verhoogde?) afbraak zien we erythrocytose.
2. Bij de patiënten met chronische bronchusinfecties zonder hypoxemie (groep C) zien we dat de levensduur van de erythrocyten licht tot matig verkort is. Normaliter mag verwacht worden dat de erythropoese deze lichte afbraak gemakkelijk kan compenseren. We zien dit evenwel niet, de erythropoese blijft op normaal niveau en als resultante van deze schijnbaar normale, maar in feite insufficiënte, erythropoese en licht verhoogde hemolyse zien we een lichte anemie.
3. Bij de patiënten met hypoxie en chronische bronchusinfecties (groep B) zien we dat de erythropoese verhoogd is en de hemolyse is toegenomen met als resultante, schijnbaar normale waarden van hemoglobine, erythrocyten en hematocriet. De hypoxemie van deze patiënten is evenwel van zodanige aard dat erythrocytose verwacht mag worden. In feite bestaat er dus bij deze patiënten een "relatieve anemie".

Uit de gegevens uit de literatuur in hoofdstuk I is gebleken, dat er bij hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan longemphyseem een rechtlijnig verband bestaat tussen hypoxemie en erythrocytose. Hoewel dit niet is onderzocht, mag redelijkerwijs worden verondersteld, dat de erythropoese op dezelfde wijze toeneemt bij dalende zuurstofverzadiging. In fig. 60 hebben we van de patiënten in groep B de plasmajzer turnover (als maatstaf voor de erythropoese) uitgezet tegenover de bijbehorende zuurstofverzadiging. Er blijkt nu een negatieve correlatie ($r: -0.81$) te zijn welke significant is ($p < 0.01$). Deze merkwaardige waarneming menen we alleene te kunnen verklaren door aan te nemen, dat de zuurstofverzadiging lager zal zijn bij de patiënten met de meest ernstige en uitgebreide bronchusinfecties en dat deze infecties de aanmaak van de rode cellen méér remmen dan de hypoxemie de erythropoese aanzet.

Uit de waarnemingen bij deze drie groepen patiënten is het nu duidelijk geworden dat de chronische bronchusinfectie, door de invloed op erythropoese en hemolyse, een zeer belangrijke rol speelt bij het uitblijven van de erythrocytose bij hypoxemie bij diffuus longemphyseem. De volgende vraag is nu, op welke wijze de infectie invloed heeft op erythropoese en hemolyse.

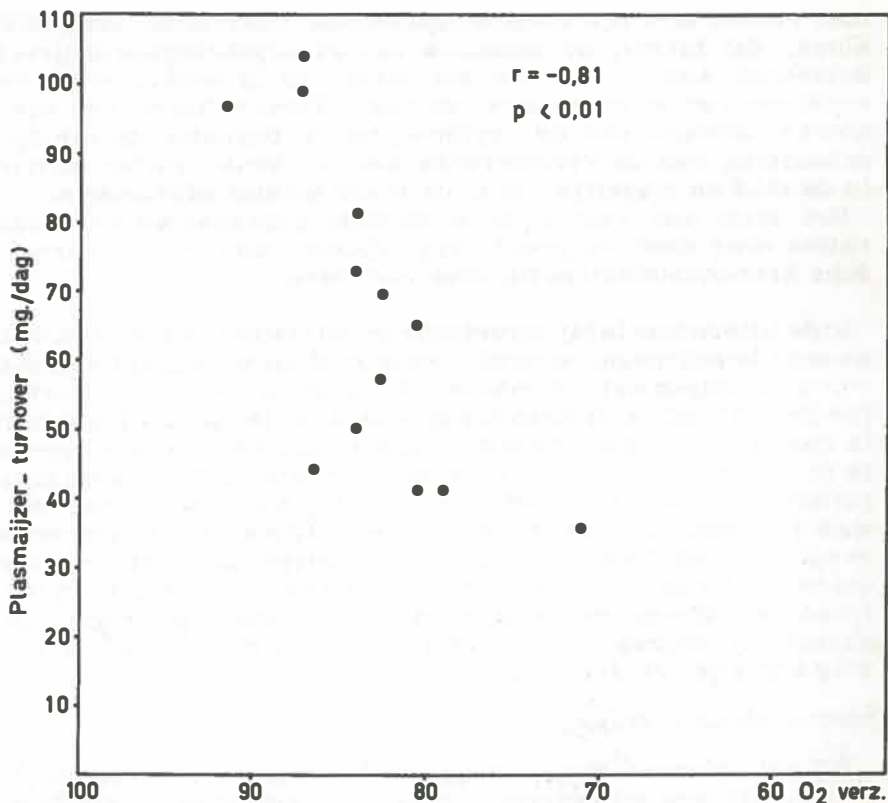


Fig. 60. De plasma-ijzer-turnover en artieële zuurstofverzadiging bij 13 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B).
The plasma-iron turnover rate and the arterial oxygen saturation of 13 patients with chronic obstructive pulmonary emphysema and hypoxemia (group B).

Uit de verhoogde erythropoese bij onze emphyseempatienten zien we, dat het beenmerg blijkbaar wel bij machte is te reageren op de, door de prikkel van de hypoxemie gevormde, erythropoese stimulerende stoffen. Dit is in tegenstelling met de mening van Hammarsten e. a. (1959) die wel een verhoging van erythropoese stimulerende stoffen in het plasma meenden te vinden, maar aannamendat het erythropoetisch weefsel hiervoor niet gevoelig was.

Toch komt de aanmaak van de rode cellen niet op het niveau dat verwacht wordt. Is de celdeling in het beenmerg geremd? Worden er relatief minder erythropoese stimulerende stoffen gevormd?

In onze kliniek werd door Bode e. a. een onderzoek verricht dat mogelijk een antwoord op deze vragen kan geven. Uit proeven

met ratten met een ontstekingsproces (formaline arthritis) bleek, dat hierbij de aanmaak van de erythrocyten indirect beïnvloed werd door een remming van de productie van de erythropoese stimulerende stoffen. Verder bleek de versterkte afbraak van de erythrocyten te berusten op een beschadiging van de circulerende cellen, welke cellen eerder in de milt en mogelijk ook in de lever worden afgebroken.

Het staat niet vast of deze ontstekingsprocessen bij deze ratten naar soort en graad vergelijkbaar zijn met de chronische bronchusinfecties bij onze patienten.

In de litteratuur is bij chronische infecties het voorkomen van anemie beschreven, waarbij een min of meer bepaald patroon van afwijkingen werd gevonden. Dit patroon hebben we slechts ten dele bij onze patienten teruggevonden. De oorzaak hiervan is ons niet duidelijk geworden. Zowel de infecties beschreven in de litteratuur, als de chronische bronchusinfecties bij onze patienten zijn van hetzelfde conditionele, bacteriële type. Wel was de graad van infectie van de in de litteratuur beschreven gevallen waarschijnlijk van meer ernstige aard. Maar het is duidelijk dat ook wanneer het in de litteratuur beschreven patroon van infectieanemie slechts ten dele wordt gevonden, de anemie bij chronische bacteriële infecties wel degelijk een gevolg kan zijn van deze infecties.

Samenvatting conclusies.

Bij patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem blijkt hypoxemie een stimulerende prikkel te zijn voor de erythropoese. Anderzijds blijkt, dat de chronische bronchusinfectie een directe of indirecte remmende werking uitoefent op de aanmaak van de rode cellen en de afbraak versnelt. Hoewel het in de litteratuur vermelde patroon van de z.g. infectieanemie slechts ten dele wordt waargenomen, blijkt het uitblijven van erythrocytose toch het gevolg te zijn van de chronische bronchusinfectie, welke vrijwel altijd worden gevonden bij die patienten met diffuus longemphyseem, die een constante hypoxemie hebben.

HOOFDSTUK VI.

SAMENVATTING.

Bij patiënten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem wordt slechts bij uitzondering erythrocytose gevonden, terwijl bij patiënten met een overeenkomstige graad van hypoxemie t.g.v. andere oorzaken dan longemphyseem, vrijwel steeds erythrocytose wordt gevonden (Wilson e.a. 1951, Sluiter 1955, Simpson 1957). Voor het ontbreken van erythrocytose bij emphyseempatiënten worden in de literatuur een aantal factoren verantwoordelijk gesteld, welke echter als zodanig niet zijn onderzocht.

In dit proefschrift beschreven we een onderzoek naar de oorzaken van het ontbreken van erythrocytose bij patiënten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem, in het bijzonder naar de rol van de luchtweginfecties in deze.

In *hoofdstuk I* werden de gegevens uit de literatuur besproken betreffende het rode bloedbeeld, het bloedvolume, de erythropoese en hemolyse bij gezonden of patiënten met hypoxemie. De oorzaken van deze hypoxemie waren: verblijf op grote hoogte, het syndroom van alveolaire hypoventilatie, arterio-veneuze aneurysmata van de long, aangeboren hartafwijkingen en diffuus longemphyseem.

Bij vergelijking van deze groepen gezonden of patiënten met hypoxemie bleek, dat bij diffuus longemphyseem geen erythrocytose gevonden werd, terwijl dit bij een overeenkomstige graad van hypoxemie door andere oorzaken wel het geval was (fig. 33 - 35).

Bij de patiënten met erythrocytose was de M.C.V. en M.C.H. verhoogd, de M.C.H.C. normaal. Bij zuurstofsaturaties lager dan 70% bleek echter meermalen de M.C.H.C. verlaagd. Bij de patiënten met hypoxemie bij longemphyseem werd ook een verhoogde M.C.V. gevonden, maar bleek in de helft van de gevallen de M.C.H.C. verlaagd te zijn.

Slechts betrekkelijk weinig gegevens konden worden gevonden over de erythropoese en hemolyse tijdens hypoxemie. Er mag worden verondersteld dat de erythrocytose een gevolg is van een verhoogde erythropoese. De levensduur van de erythrocyten tijdens hypoxemie werd meestal als normaal beschreven. Het is echter niet uitgesloten dat bij ernstige hypoxemie (arteriële zuurstofsaturatie < 70%) de levensduur van de erythrocyten verkort is.

Tenslotte werd gesproken over de wijze van ontstaan van ery-

throcytose bij hypoxemie, speciaal over de betekenis van de erythropoese stimulerende factoren, humorale stoffen welke zijn aangetoond in plasma, melken urine (Gordon e.a. 1959, Reissmann 1950, Gray en Erslev 1955, Stohlman e.a. 1954, Grant 1955).

In *hoofdstuk II* werd een overzicht gegeven over de in de literatuur genoemde factoren, mogelijk verantwoordelijk voor het ontbreken van erythrocytose bij hypoxemie bij diffuus longemphyseem.

Deze factoren waren:

1. te kort durende of wisselende hypoxemie (Taquini e. a. 1948, Stuart Harris e. a. 1957, Simpson 1957);
2. verhoging van het hartminuutvolume als volledig compensatiemechanisme voor de hypoxemie (McMichael 1946, Courmand 1950, Taquini 1952);
3. veranderingen in de hemoglobinestructuur en/of zuurstofcapaciteit (Santenoise 1950);
4. hypercapnie (Ratto e. a. 1955);
5. ijzerdeficiëntie door a) deficiënte voeding,
b) gestoorde resorptie,
c) chronisch (occult) bloedverlies
(Wilson e. a. 1951, Simpson 1957);
6. medicamenteuze therapie;
7. de z. g. infectieanemie (Ratto e. a. 1955, Platts e. a. 1957, Schlomka e. a. 1958, Sluiter 1955, Simpson 1957, Wilson e. a. 1951, Tura e. a. 1960);
8. veranderingen in de functies van het endocrine systeem;
9. stoornissen in de humorale regeling van de erythropoese.

In *hoofdstuk III* hebben we de onderzoeksmethoden beschreven welke nodig waren voor:

1. de typering van de aandoeningen van de onderzochte groepen patienten d. m. v. anamnese, fysisch-, laboratorium- (o. a. longfuncties, allergieonderzoek, bacteriologisch sputumonderzoek) en röntgenologisch onderzoek. Hierbij moet nog eens worden gewezen op de enig juiste wijze van sputumonderzoek, waarbij niet autolytisch sputum cytologisch en bacteriologisch wordt beoordeeld met typering van de gevonden micro-organismen (Mulder 1937);
2. het conventionele hematologische onderzoek;
3. het onderzoek naar erythropoese en hemolyse (o. a. met Fe^{59} en Cr^{51});
4. de analyse van de factoren, welke in hoofdstuk II werden genoemd als oorzaken van het ontbreken van erythrocytose bij patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem.

Verder werden van de bepalingen de normale waarden vermeld zoals wij die bij onderzoek van normalen vonden of zoals deze in de literatuur worden vermeld.

Door de wisselende graad van de aandoeningen werd eerst een volledige typering van de patienten verkregen na uitgebreide en herhaalde onderzoeken.

In *hoofdstuk IV* werden de resultaten verzameld van een onderzoek naar de erythropoese en hemolyse bij drie groepen patienten.

In verband met de gerichtheid van het onderzoek op de betekenis van de infectie (Wilson e. a. 1951, Sluiter 1955) werden, naast de groep patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem, onderzocht patienten met hypoxemie zonder infecties en patienten met chronische luchtweginfecties zonder hypoxemie.

Na het bespreken van de gegevens, verkregen uit anamnese, fysisch-, laboratorium- (o. a. longfuncties en sputumbacteriologie) en röntgenologisch onderzoek konden de patienten in de drie groepen als volgt worden getypeerd:

Groep A (tabel 13): 7 patienten met chronische hypoxemie. De zuurstofsaturaties waren gemiddeld laag (62 tot 82%). De oorzaken van de hypoxemie waren bij 5 patienten aangeboren hartafwijkingen, bij een patient (no. 7) waarschijnlijk alveolaire hypoventilatie bij adipositas ("Pickwickian syndrome") en bij de resterende patient (no. 6) kon de oorzaak van de hypoxemie niet definitief worden vastgesteld. Vermoedelijk bestond er een diffusiestoornis, terwijl daarnaast kon worden aangetoond, dat periodiek hypoventilatie optrad. Teken van infecties, met name van de luchtwegen, werden bij deze 7 patienten niet gevonden.

Groep B (tabel 15 t/m 20): 17 patienten met chronische hypoxemie bij diffuus longemphyseem. Bij vrijwel alle patienten werden ook chronisch geïnfecteerde bronchiëctasiën gevonden, zodathier sprake was van een gecompliceerd emphyseem. Vijftien maal werden micro-organismen in het sputumpreparaat aangetoond en 12 maal werd deze vondst door de kweek bevestigd. Acht maal werd *Haemophilus influenzae*, meestal gecombineerd met pneumococci, geïsoleerd. De gemiddelde zuurstofverzadiging varieerde van 66 tot 91,6 %. De longfuncties waren steeds ernstig gestoord (tabel 18 en 19).

Groep C (tabel 30 t/m 33): 10 patienten met chronisch geïnfecteerde luchtwegaandoeningen (waarbij tuberculose werd uitgesloten) en diffuus gelocaliseerde en geïnfecteerde bronchiëctasiën, welke wij, op grond van diverse kenmerken, beschouwden als een uiting van een asthmatische constitutie. Uit het

sputum van alle patienten konden micro-organismen worden gekweekt, waarvan 7 maal Haemophilus influenzae, meestal gecombineerd met pneumococci. Bij deze patienten werd géén zuurstofonderverzadiging gevonden. De longfuncties waren licht tot ernstig gestoord (tabel 32 en 33).

Waar zowel in groep B als groep C, zowel van emphyseem als bronchiëctasiën, eenzelfde constitutioneel element waarschijnlijk lijkt (Orie e. a. 1954, Sluiter 1955, Warringa 1956, Löwenberg 1959), verkeren we in de gelukkige omstandigheid dat beide groepen in vele opzichten vergelijkbaar zijn, al zijn ze helaas in leeftijd, sexe en ook in de graad van aandoening verschillend.

Het conventionele hematologische onderzoek gaf bij de drie groepen patienten de volgende resultaten:

Groep A (tabel 13): bij 6 van de 7 patienten werd erythrocytose gevonden.

Groep B (tabel 20): bij 2 patienten werd een geringe neiging tot erythrocytose gevonden, daarentegen bij 4 patienten een lichte normochrome anemie. Er werd geen correlatie gevonden tussen het hemoglobinegehalte, erythrocytenaantal en de hematocriet enerzijds en de arteriële zuurstofverzadiging anderzijds (fig. 42 tot 45).

Groep C (tabel 36): bij 7 patienten werd een lichte normochrome anemie gevonden en bij één patient een hypochrome anemie.

Het onderzoek naar erythropoese en hemolyse gaf de volgende resultaten:

Groep A (tabel 14): het aantal reticulocyten was bij 5 patienten hoger dan normaal. Met Fe^{59} werd de erythropoese bij 5 patienten onderzocht en verhoogd bevonden.

De levensduur van de erythrocyten werd met Cr^{51} slechts bij 3 patienten gemeten, 2 maal werden normale waarden gevonden en eenmaal was de "apparent half survival time" verkort. Bij twee andere patienten werd een verhoogde hemolytische index gevonden zodat ook bij deze patienten mogelijk een verhoogde hemolyse bestond.

Groep B (tabel 21 en 22): het aantal reticulocyten was meestal normaal. Bij 12 patienten werd beenmergonderzoek verricht. De $\frac{\text{M}}{\text{F}}$ ratio was bij 5 patienten kleiner dan 3:1, wat zou kunnen wijzen op een verhoogde erythropoese. Met Fe^{59} werd bij 13 patienten de erythropoese gemeten en bij 8 hiervan werden verhoogde waarden gevonden.

Bij enkele patienten kwamen lichte aanwijzingen voor ver-

hoogde hemolyse aan het licht bij bepaling van de osmotische en pH-resistentie van de erythrocyten. Uit de hoeveelheden hemoglobine-afbraakproducten in bloed en faeces kon geen verhoging van de hemolyse worden gevonden. Toch bleek uit het onderzoek met Cr^{51} , bij 15 patienten verricht, dat bij 12 patienten de "apparent half survival time" verkort was (fig. 47).

Een stijging van de radioactiviteit t.o.v. de radioactiviteit gemeten boven het hart, werd vooral gevonden boven de milt. Bij twee van de vijf patienten was de milt-hart verhouding zelfs meer opgelopen dan bij normale personen gevonden wordt wanneer de "apparent half survival time" is bereikt. Afbraak van erythrocyten hebben we dus vooral in de milt kunnen aantonen bij deze groep patienten.

Groep C (tabel 37 en 38): Noch uit het aantal reticulocyten, noch uit het onderzoek van het beenmerg (bij 5 patienten verricht), noch uit het onderzoek met Fe^{59} bij 8 patienten, kon een duidelijke verandering in de erythropoese worden aangetoond.

Op grond van geringe stoornissen van de osmotische en pH-resistentie van de erythrocyten kon bij enkele patienten een geringe afwijking van de hemolyse worden vermoed. De bepalingen van de hemoglobine-afbraakproducten in bloed en faeces wezen niet op verhoogde hemolyse. Toch bleek de levensduur van de erythrocyten, met Cr^{51} bepaald, bij 9 van de 10 patienten licht tot matig verkort (fig. 53).

Bij 6 patienten werd ook de radioactiviteit gemeten boven hart, lever en milt. Ook bij deze patienten werd vooral een stijging van de radioactiviteit boven de milt gevonden. Bij twee patienten was de milt-hart verhouding meer opgelopen dan bij normale personen, wanneer de "apparent half survival time" was bereikt.

Bij de 17 patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B) werd een onderzoek ingesteld naar het voorkomen van de in hoofdstuk II genoemde factoren welke in de literatuur genoemd werden als oorzaak van het ontbreken van erythrocytose bij deze patienten.

1. Te kort durende of wisselende hypoxemie (fig. 48 en 49).

We waren in staat aannemelijk te maken dat beide factoren bij onze patienten niet van invloed waren, maar toonden eveneens aan dat hiermee zeker rekening gehouden moet worden. Dit viel ook op bij selectie van de patienten voor het onderzoek, waarbij velen voor ons onderzoek niet geschikt bleken, daar de zuurstofonderverzadiging onvoldoende of onvoldoende constant was.

2. Verhoging van het hartminuutvolume (tabel 23). Bij 10 patienten werd de cardiac output gemeten en normaal bevon-

den, waarmee tevens de mogelijkheid verviel dat een verhoging van de output als compensatiemechanisme voor de hypoxemie optrad.

3. Het voorkomen van abnormale hemoglobinestructuren of veranderingen in de zuurstofcapaciteit werden bij een aantal patienten nagegaan en niet gevonden (tabel 24).
4. Hypercapnie bleek bij het grootste deel van de patienten niet aanwezig te zijn en kon dus als erythrocytose-remmende factor bij onze patienten worden uitgeschakeld (tabel 25).
5. IJzerdeficiëntie. Bij 5 patienten was de voeding niet optimaal voor ijzer (tabel 26). Bij één patient bestond een lichte stoornis van de vetresorptie. Tekenen van chronisch (occult) bloedverlies werden niet gevonden.
6. Medicamenteuze therapie werd gedurende het onderzoek en een korte periode daarvoor niet gegeven en kon dus als factor worden uitgeschakeld.
7. Infectieanemie. Zeker 15 patienten leden aan chronische bronchusinfecties. Behalve een verhoogd serumkopergehalte vonden we echter niet het patroon van afwijkingen, zoals is beschreven bij de z.g. infectieanemie (Wintrobe e.a., Heilmeyer e.a.). Zie tabel 27 en 28.
8. Veranderingen in de functies van het endocrine systeem (tabel 29 en fig. 50). De uitscheiding in de urine van 17-ketosterioden en 17 hydroxycorticosteroiden was bij enkele patienten licht gestoord, doch deze stoornissen leken niet van zodanige aard dat ze van invloed zouden kunnen zijn op erythropoese of hemolyse.
9. Stoornissen in de humorale regeling van de erythropoese. Daar het tot nu toe niet gelukte een bevredigende proefopstelling te vinden ter bepaling van erythropoese stimulerende factoren, konden we deze eventuele storende factor niet nader onderzoeken.

In *hoofdstuk V* werden de waarnemingen bij de drie groepen patienten en de groep normalen onderling vergeleken. Het bleek mogelijk enkele conclusies hieruit te trekken.

Erythrocytose werd bij onze groep emphyseempatienten met hypoxemie niet gevonden.

De chronische bronchusinfectie bleek verreweg de belangrijkste factor te zijn welke verantwoordelijk kon worden gebracht voor het uitblijven van erythrocytose.

De frequentie van chronische bronchusinfecties leek bijzonder hoog. Dit was vermoedelijk een gevolg van de selectie welke was toegepast, daar chronische en weinig variërende hypoxemie, wat als een kenmerk voor selectie genomen werd, vrijwel alleen gevonden werd bij patienten met chronische bronchusinfecties (Sluiter 1955).

Omdat bij de patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem (groep B) zowel de hypoxemie als de infectie van invloed op erythropoese en hemolyse kon zijn, werd eveneens de erythropoese en hemolyse bestudeerd bij patienten met hypoxemie zonder infectie (groep A) en bij chronische bronchusinfecties zonder hypoxemie (groep C).

Voor nadere typering van deze groepen patienten zij verwezen naar hoofdstuk IV in deze samenvatting.

Bij vergelijking van de drie groepen patienten A, B en C en de groep normalen (groep N), bleek uit het conventionele hematologisch onderzoek (fig. 54) dat in groep A meestal erythrocytose gevonden werd, in groep C meestal anemie en in groep B in 2 gevallen een geringe neiging tot erythrocytose en 4 maal een lichte anemie.

De M. C. V. (fig. 55) was bij de drie groepen patienten significant hoger dan normaal, de M. C. H. C. (fig. 55) bij de drie groepen patienten significant lager.

Het serumijzergehalte (fig. 56) was significant lager bij de mannelijke patienten van groep B dan bij normale mannen. De latente ijzerbindingscapaciteit was in beide groepen niet significant verschillend.

De erythropoese, bestudeerd aan de hand van reticulocyten-tellingen en onderzoek met radioactief ijzer (fig. 57) bleek bij de patienten van groep A en B significant verhoogd te zijn. Tussen groep C en groep N was geen significant verschil.

De levensduur van de erythrocyten (fig. 58) was bij de drie groepen patienten significant korter dan bij de groep normalen. Er waren argumenten aan te voeren dat in groep A de zeer lage zuurstofverzadiging hiervoor verantwoordelijk was (het aantal waarnemingen was echter te klein voor conclusies), in groep B en C daarentegen de chronische bronchusinfectie.

Tenslotte werden de waarnemingen als volgt samengevat (fig. 59):

1. Bij de patienten met hypoxemie zonder infecties (groep A) wordt de erythropoese sterk verhoogd gevonden. De hemolyse is waarschijnlijk niet versterkt, al bestaat de mogelijkheid dat bij extreme vormen van hypoxemie de levensduur van de erythrocyten verkort is. Als resultante van verhoogde aanmaak en normale (of iets versnelde?) afbraak zien we erythrocytose.
2. Bij de patienten met chronische bronchusinfecties zonder hypoxemie (groep C) zien we dat de levensduur van de erythrocyten licht tot matig verkort is. Normaliter mag verwacht worden dat de erythropoese deze lichte afbraak gemakkelijk kan compenseren. We zien dit evenwel niet, de erythropoese blijft op normaal niveau en als resultante van deze schijnbaar normale, maar in feite insufficiënte, erythropoese en licht verhoogde hemolyse zien we een lichte anemie.

3. Bij de patienten met hypoxemie en chronische bronchusinfecties (groep B) zien we dat de erythropoese verhoogd is en de hemolyse is toegenomen met als resultante schijnbaar normale waarden van hemoglobine, erythrocyten en hematocriet. De hypoxemie van deze patienten is evenwel van zodanige aard dat erythrocytose verwacht mag worden. De erythropoese blijkt dus te kort te schieten bij deze patienten.

Uit de gegevens uit de literatuur in hoofdstuk I is gebleken, dat er bij hypoxemie t. g. v. andere oorzaken dan longemphyseem een rechtlijnig verband bestaat tussen hypoxemie en erythrocytose. Hoewel dit nimmer volledig is onderzocht mag redelijkerwijs worden verondersteld dat hierbij dan ook de erythropoese op dezelfde wijze toeneemt. In fig. 60 hebben we van de patienten in groep B de plasmaijzer turnover (als maatstaf voor de erythropoese) uitgezet tegenover de bijbehorende zuurstofverzadiging. Er blijkt nu een negatieve correlatie ($r: -0.81$) te zijn welke significant is ($p < 0.01$).

Deze merkwaardige waarneming menen we alleen te kunnen verklaren door aan te nemen dat de zuurstofverzadiging lager zal zijn bij de patienten met de meest ernstige en uitgebreide bronchusinfecties en dat deze infecties de aanmaak van de rode cellen meer remmen dan de hypoxemie de erythropoese aanzet.

Uit de waarnemingen bij deze drie groepen patienten is het nu duidelijk geworden dat de chronische bronchusinfectie, door de invloed op erythropoese en hemolyse, een zeer belangrijke rol speelt bij het uitblijven van de erythrocytose bij hypoxemie bij diffuus longemphyseem. De volgende vraag is nu, op welke wijze de infectie invloed heeft op erythropoese en hemolyse.

Uit de verhoogde erythropoese bij onze emphyseempatienten zien we, dat het beenmerg blijkbaar wel bij machte is te reageren op de door de prikkel van de hypoxemie méér gevormde erythropoese stimulerende stoffen. Dit is in tegenstelling met de mening van Hammarsten e. a. (1959) die een verhoging van erythropoese stimulerende stoffen meenden te vinden in het plasma, maar aannamen dat het erythropoetisch weefsel hiervoor niet gevoelig was. Toch komt de aanmaak van de rode cellen niet op het niveau dat verwacht wordt. Is de celdeling in het beenmerg geremd? Worden er relatief minder erythropoese stimulerende stoffen gevormd?

In onze kliniek werd door Bode e. a. een onderzoek verricht dat mogelijk een antwoord op deze vragen kan geven. Uit proeven met ratten met een ontstekingsproces (formaline arthritis) bleek, dat hierbij de aanmaak van de erythrocyten indirect beïnvloed werd door een remming van de productie van de erythro-

poese stimulerende factoren. Verder bleek de versterkte afbraak van de erythrocyten te berusten op een beschadiging van de circulerende cellen, welke cellen eerder in de milt en mogelijk ook in de lever worden afgebroken.

Het staat niet vast of deze ontstekingsprocessen bij deze ratten naar soort en graad vergelijkbaar zijn met de chronische bronchusinfecties bij onze patienten.

In de litteratuur is bij chronische infecties het voorkomen van anemie beschreven, waarbij een min of meer bepaald patroon van afwijkingen werd gevonden. Dit patroon hebben we slechts ten dele bij onze patienten teruggevonden. De oorzaak hiervan is ons niet duidelijk geworden. Zowel de infecties beschreven in de litteratuur, als de chronische bronchusinfecties bij onze patienten zijn van hetzelfde conditionele, bacteriële type. Wel was de graad van infectie van de in de litteratuur beschreven gevallen waarschijnlijk van meer ernstige aard met meer klinische verschijnselen zoals temperatuursverhoging.

Maar het is duidelijk dat ook wanneer het in de litteratuur beschreven patroon van infectieanemie slechts ten dele wordt gevonden, de anemie bij chronische bacteriële infecties wel degelijk een gevolg kan zijn van deze infecties.

Samenvatting conclusies.

Bij patienten met hypoxemie bij diffuus longemphyseem blijkt de hypoxemie een stimulerende prikkel te zijn voor de erythropoese. Anderzijds blijkt dat de chronische bronchusinfectie een directe of indirecte remmende werking uitoefent op de aanmaak van de rode cellen en de afbraak versnelt. Hoewel het in de litteratuur vermelde patroon van de z.g. infectieanemie slechts ten dele wordt waargenomen, blijkt het uitblijven van erythrocytose toch het gevolg te zijn van de chronische bronchusinfecties, welke vrijwel altijd worden gevonden bij die patienten met diffuus longemphyseem, die een constante hypoxemie hebben.

HOOFDSTUK VII.

SUMMARY.

Erythrocytosis is only rarely found in patients with hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema while in patients with the same degree of hypoxemia due to other causes erythrocytosis is a regular phenomenon (Wilson et. al. 1951, Sluiter 1955, Simpson 1957).

A number of factors have been suggested in the literature as contributing to the lack of erythrocytosis in these patients. However, these factors have not been analysed.

In this thesis we report the results of a study of the causes of the lack of erythrocytosis in patients with hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema, in particular the role of the chronic respiratory infections.

In *Chapter I* we reviewed the data available from the literature concerning the hemoglobin level, the red cell count, the hematocrit, the blood volume, the production of red cells and the rate of hemolysis in normal subjects and patients with hypoxemia. The causes of hypoxemia were: residence at high altitude, the syndrome of alveolar hypoventilation, pulmonary arteriovenous fistula, congenital malformations of the heart and chronic obstructive pulmonary emphysema.

In a comparison of these groups of normal subjects and patients with hypoxemia it was evident that there was no erythrocytosis in hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema, while in subjects with the same degree of hypoxemia due to other causes erythrocytosis existed (fig. 33, 34 en 35).

In patients with erythrocytosis the M. C. V. and M. C. H. were elevated, the M. C. H. C. was normal (The M. C. H. C. was however repeatedly decreased at oxygen saturations lower than 70%). An increased M. C. V. was also observed in the patients with hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema but in about half of these cases the M. C. H. C. was decreased.

There were only a few scattered data in the literature about red cell production and destruction during hypoxemia. Erythrocytosis is generally considered to be the result of an increased erythropoiesis. The survival of the erythrocytes during hypoxemia was mostly reported to be normal, but it is quite possible that in severe hypoxemia (arterial oxygen saturation < 70%) the survival of the erythrocytes is impaired.

Finally the mechanism responsible for the development of erythrocytosis in hypoxemia has been discussed, especially the significance of the erythropoiesis stimulating factor, a

humoral agent demonstrated in plasma, milk and urine (Reissmann 1950, Gray and Erslev 1955, Stohlman et. al. 1954, Grant 1955, Gordon 1959).

In *Chapter II* the factors recorded in the literature which are possibly responsible for the lack of erythrocytosis in hypoxemia associated with chronic obstructive emphysema were reviewed.

These inhibiting factors were:

1. Hypoxemia may have existed for too short a time or may have been of a varying intensity (Taquini et. al. 1948, Stuart Harris et. al. 1957, Simpson 1957).
2. Increase of the cardiac output as an adequate mechanism of compensation for the hypoxemia (McMichael 1946, Cournand 1950, Taquini 1952).
3. Alterations in the structure or concentration of the hemoglobins and or oxygen capacity (Santenoise 1950).
4. Hypercapnia (Ratto et, al. 1955).
5. Iron deficiency due to: a. a deficient diet;
b. an impaired absorption;
c. chronic occult blood loss;
(Wilson et. al. 1951, Simpson 1957).
6. Drug treatment (chloramphenicol, salicylates).
7. The so called anemia of infection (Ratto et. al. 1955, Platts et. al. 1957, Schlomka et. al. 1958, Sluiter 1955, Simpson 1957, Wilson et. al. 1951, Tura et. al. 1960).
8. Functional disturbances of the endocrine system.
9. Disorders in the humoral regulation of the erythropoiesis.

In *Chapter III* we have recorded the methods of examination which were used.

1. We characterized the disease process of the investigated groups of patients by the history, physical examination, laboratory data (lung functions, allergic examination and bacteriological examination of the sputum) and röntgenological examination. At this point we wish to stress once again the importance of the correct method of examining the sputum in which non-autolytic sputum is subjected to a cytological and bacteriological study with characterisation of the observed micro-organism (Mulder 1957).
2. The conventional hematological examination.
3. The investigation of the red cell production with radioiron (Fe^{59}) and the red cell destruction with radioactive chromium (Cr^{51}).
4. The analysis of the factors recorded in chapter II which have been thought to be responsible for the lack of erythrocytosis in patients with hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema.

Normal values were obtained from literature or from our own data in normal subjects (table 12, fig. 36, 37 en 38).

Because of the varying severity of the disease a complete characterisation of the patients could only be given after extensive and repeated investigations (Orie 1959).

In *Chapter IV* the results were reported of the study of red cell production and destruction in three groups of patients. Because the study was directed especially at the importance of the infection (Wilson et. al. 1951, Sluiter 1955) cases with hypoxemia without infection and patients with chronic respiratory infection without hypoxemia were studied in addition to the group of patients with hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema.

After the discussion of the data obtained from history and physical examination and the laboratory investigations (lung-functions and bacterial examination of the sputum) and röntgenological examinations, the patients of the 3 groups could be characterized as follows:

Group A (table 13): 7 patients with chronic hypoxemia. The arterial oxygen saturations were generally low (62 to 82 %). The causes of hypoxemia were congenital heart disease in 5 patients and in one patient (number 7) probably alveolar hypoventilation due to obesity ("Pickwickian syndrome"). In the last patient (number 6) the cause of hypoxemia could not definitely be determined. Resumably there was an impairment of diffusion, while periodical hypoventilation could also be demonstrated. Symptoms of infections, specially of the respiratory tract, could not be detected in these 7 patients.

Group B (table 15 - 20): 17 patients with chronic hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema. In nearly all of the patients chronic infected bronchiectasis were also found, therefore there was complicated emphysema. In 15 cases micro-organisms were demonstrated in the sputum by microscopic examination and these findings were confirmed by the culture. In 8 cases *Haemophilus influenzae* was found, mostly in combination with pneumococcus. The averages of the arterial oxygen saturation were ranging from 66 till 91, 6%. The lung functions were always seriously disturbed (table 18 en 19).

Group C (table 30 - 33): 10 patients with chronic respiratory infections (with the exception of tuberculosis) and diffusely localized and infected bronchiectasis. Because of various characteristics we considered the disturbances in these patients to be a manifestation of an asthmatic constitution. From the sputum of all of the patients micro-organisms could be culti-

vated. In seven cases *Haemophilus influenzae* mostly in combination with pneumococcus, was detected. Hypoxemia was not found in these patients. The lung functions were slightly or more seriously disturbed (table 32 and 33).

Because the chronic obstructive pulmonary emphysema in group B and the bronchiectatic disease in group C probably have the same constitutional basis (Orie et. al. 1954, Sluiter 1955, Warringa 1956, Löwenberg 1959) we were fortunately in the situation that both groups were comparable in many ways, though not in age, sex and in the degree of the disorder.

The results of the conventional hematologic examination of the three groups of patients were:

Group A (table 13): in 6 of the 7 patients erythrocytosis was found.

Group B (table 20): in 2 patients there was a slight tendency to erythrocytosis, but in 4 patients a slight normochromic anemia was found. We found no correlation between the hemoglobin level, red cell count and hematocrit on the one hand and the arterial oxygen saturation on the other hand (fig. 42 - 45).

Group C (table 36): in 7 patients slight normochromic anemia and in one patient hypochromic anemia was found.

The results of the investigation of red cell production and destruction:

Group A (table 14): the reticulocyte count was higher than normal in 5 patients. The red cell production, investigated with the radioiron technic, was increased.

The survival of the red cells was studied with the radiochromium method in only 3 patients. In 2 cases a normal apparent half survival time was found, in one case it was decreased. In 2 other patients the hemolytic index was increased, which suggests the possibility of an increased hemolysis in these cases.

Group B (table 21 and 22): the reticulocyte count was usually normal. In 12 patients the bone marrow was examined. The $\frac{M}{E}$ ratio was less than 3:1 in 5 patients which suggests that the erythropoiesis was increased. The red cell production was also studied with the radioiron technic in 13 patients. In 8 of these cases the plasma iron turnover rate was increased.

The osmotic and pH-resistance of the red cells were slightly decreased in some cases. Though determinations of bile pigment content of the blood and the faeces did not indicate an in -

creased breakdown of red cells, the apparent half survival time of Cr⁵¹-tagged red cells was decreased in 12 out of 15 cases (fig. 47).

With the body scanning method introduced by Jandl et. al. (1956) the site of destruction of the red cells was investigated in 5 patients. Our data suggest that the spleen is of major significance in this respect.

Group C (table 37 and 38): Marked changes in red cell production could not be detected by the reticulocyte count, by the examination of the bone marrow (performed in 5 patients) or by the ferrokinetic study with radioiron which was performed in 8 patients.

Because of the slight decrease of the osmotic and pH-resistance of the red cells, in some patients a slight excess of the hemolysis could be suspected. Though determinations of bile pigment in blood and faeces did not indicate an increased destruction of red cells, the apparent half survival time of Cr⁵¹-tagged red cells was decreased in 9 patients (fig. 53).

The site of destruction of red cells was investigated in 6 patients. The spleen is probably of major importance in this respect.

The incidence of factors, which have been suggested in the literature (see chapter II) as responsible for the lack of erythrocytosis in hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema was studied in the 17 patients of group B.

1. Hypoxemia of short duration or varying intensity (fig. 48 and 49). We were able to demonstrate that these did not apply in our patients, though we found that these factors certainly must be taken into consideration. This was also observed in the process of selection of the patients: many patients were not suitable for inclusion in this study, because the decrease of the arterial oxygen saturation was insufficient or inconstant.
2. Increase of the cardiac output (table 23). Because normal values were found in the nine patients in which the cardiac output was determined, we could exclude an increase of the cardiac output as a compensation mechanism for the hypoxemia.
3. Abnormalities of the structure and changes of the relative concentrations of the hemoglobin possibly associated with a change of the oxygen capacity were not found in a number of patients in which these points were studied (table 24).
4. Hypercapnia was found in only a few patients. We may exclude this as a factor responsible for the lack of erythro-

- cytosis in our patients (table 25).
5. Iron deficiency. Optimal nutritional requirements for iron were not met in 5 patients (table 26). In one patients a minor degree of steatorrhea was found. Chronic occult blood loss was not detected.
 6. Drug treatment was not used during the study and the preceding period and can also be excluded as a possible disturbing factor.
 7. Anemia of infection. Fifteen patients certainly suffered from chronic bronchial infections. Apart from an increase of the serum copper level the pattern of disturbances usually observed in anemia of infection (Wintrobe et. al., Heilmeyer et. al.) was not found (table 27 and 28).
 8. Changes in the function of the endocrine system (table 29 and fig. 50). In some patients the urinary excretion of 17-ketosteroids and 17-hydroxycorticosteroids was slightly decreased. It is however improbable that this minor and inconstant fall influences erythropoiesis.
 9. Disorders in the humoral regulation of the erythropoiesis. Because we did not succeed in developing a satisfactory bio-assay procedure for the determination of the erythropoiesis stimulating factors in non-heated human plasma, we were unable to investigate this point.

In *Chapter V* the data obtained in the three groups of patients and the group of normal persons were compared. It was possible to draw some conclusions from this.

Erythrocytosis did not occur in our group of patients with hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema.

Apparently the most important single factor responsible for the lack of erythrocytosis was the chronic bronchial infection.

The frequency of the chronic bronchial infections seems very high. However this can be attributed to the selection procedure which we applied, because chronic and more or less constant hypoxemia (one of the main characteristics for the selection) is found only in patients with chronic bronchial infections (see Sluiter 1955).

Because in patients with hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema (group B) the hypoxemia as well as the infection might influence red cell production and destruction, we have also studied erythropoiesis and hemolysis in patients with hypoxemia without infection (group A) and in patients with chronic bronchial infections without hypoxemia (group C). An extensive description of these groups of patients is given in chapter IV in this summary.

In a comparison of the hematologic data obtained by the classic methods in the three groups of patients (A, B and C) and the group of normals (group N) it is evident that in group A erythrocytosis is usually found, in group C anemia and in group B in 2 cases a slight tendency to erythrocytosis and in 4 cases a slight anemia (fig. 54).

In the three groups of patients the M. C. V. was significantly higher than normal, the M. C. H. C. significantly lower (fig. 55).

In the male patients of group B the serum iron level was significantly lower than in normal males. There was no significant difference between these groups in the unsaturated iron binding capacity (fig. 56).

The red cell production studied by the reticulocyte count and an investigation with radioiron was significantly increased in the patients of group A and B, while there was no significant difference in the rate of erythropoiesis between group C and group N (fig. 57).

The survival of the erythrocytes was significantly decreased in the three groups of patients (group 58). It is possible that the very low oxygen saturation was responsible for this phenomenon in group A though the number of cases investigated in this group was too small for conclusions. In group B and group C the chronic bronchial infection is apparently the main causal factor.

Finally the observations were summarized (fig. 59):

1. In the patients with hypoxemia without infection (group A) the rate of erythropoiesis is increased. The rate of hemolysis is probably normal, though possibly in extreme hypoxemia the survival of the red cells is shortened. The increased production combined with a normal (or sometimes increased ?) rate of destruction results in erythrocytosis.
2. In the patients with chronic bronchial infections without hypoxemia (group C) the survival of the red cells is slightly or moderately decreased. Normally we might expect that this slight destruction can be compensated for by an increased production of red cells by the bone marrow. The production remains however at a normal level. As a result of this rate erythropoiesis, while is apparently normal and does not show the expected potential increase and a slight to moderate accelerated destruction of the red cells we seen a slight anemia.
3. In patients with hypoxemia and chronic bronchial infections (group B) we find the red cell production as well as the red cell destruction increased which results in apparently normal values for hemoglobin, red cells and hematocrit. However, the hypoxemia of these patients is of such a degree that erythrocytosis might be expected, therefore we might say that

a relative anemia exists in these patients.

It has been demonstrated on the basis of the data from the literature in chapter I that there exists a linear relationship between hypoxemia and erythrocytosis in the cases with hypoxemia due to other causes than chronic obstructive pulmonary emphysema. Although this was not specially studied one might reasonably expect that in these conditions the red cell production increases in the same manner. We have composed a diagram correlating the plasma iron turnover rates (as a parameter of the erythropoiesis) and the arterial oxygen saturations of the patients in group B (fig. 60). It is evident that there is a negative correlation ($r -0.81$) which is significant ($p < 0.01$).

This remarkable observation may be explained by assuming that the oxygen saturation is lower in patients with the most serious and extensive bronchial infections and that these infections results in a decrease of the erythropoiesis which outweighs the stimulation provided by the hypoxemia.

The observations in these three groups of patients make it clear that the chronic bronchial infection (by the influence upon erythropoiesis and hemolysis) is a major factor in the lack of erythrocytosis in hypoxemia associated with chronic obstructive pulmonary emphysema.

The next question is in which manner infection influences erythropoiesis and hemolysis.

In our patients with emphysema we have found an increased rate of erythropoiesis. Evidently the bone marrow is able to react to the erythropoiesis stimulating factor(s) produced in hypoxemia. This is in disagreement with the opinion of Hammarsten et. al. (1959), who stated that the plasma level of the erythropoiesis stimulating factor(s) was increased and supposed that the erythropoietic tissue was not sensitive to this stimulus.

The erythropoiesis doesn't show the expected increase possibly due to an inhibition of the cell division or a relative decrease of the production of erythropoiesis stimulating factor(s).

In this department these point have been investigated by Bode et. al. Experiments with rats, with an inflammatory process (formalin arthritis) indicated that inflammation influences the red cell production in the bone marrow indirectly by an inhibition of the production of the erythropoiesis stimulating factor(s). These workers also demonstrated that the accelerated destruction of the red cells was due to a damage of circulating erythrocytes. These cells were destroyed in the spleen and to a lesser extent in the liver. We do not know if the nature and the intensity of the inflammatory process in the rats are comparable with the chronic bronchial infections in our patients.

According to the descriptions in the literature anemia in patients with chronic infections is associated with a more or less constant pattern of disturbances. We have found only a part of this pattern in our patients. We do not know to explain this observation. The infections described in the literature as well as the chronic bronchial infections are both of the conditional bacterial type. The infections of the cases reported in the literature are probably associated with more extensive tissue destruction.

We believe it is clear that even in cases where the pattern of anemia of infection recorded in the literature is only partially found, infection may be the cause of anemia.

Summary of the conclusions.

It is obvious that in patients with hypoxemia associated with chronic obstructive emphysema the hypoxemia stimulates the erythropoiesis. On the other hand the chronic bronchial infection apparently has a direct or indirect inhibitory effect on red cell production and accelerates the destruction of red cells. Although the pattern of the so called anemia of infection, which has been recorded in the literature is seen only in part, it is evident that the lack erythrocytosis is the results of the chronic bronchial infection, which is practically always associated with the hypoxemia in chronic obstructive pulmonary emphysema.

GERAADPLEEGDE LITTERATUUR

- Adam F. H. and Cunningham S. C., Fragility of red blood cells from newborn infants and children with cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics* 39: 180, 1951.
- Appleby J., Indirect analysis of corticosteroids. Determination of 17-hydroxycorticosteroids. *Biochem. J.* 60: 453, 1955.
- Auchincloss J. H. jr., Cook E. and Rewsetti A. D., Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation. *J. Clin. Invest.* 34: 1537, 1955.
- Baar H. S. and Lloyd T. W., Studies in the anaemias of infancy and early childhood. Part XII. *Arch. Dis. Childh.* 18: 1, 1943.
- Baker C. H., Brock R. C., Campbell M. and Suzman S., *Morbus coeruleus*. *British Heart J.* XI: 170, 1949.
- Baldwin E. de F., Cournand A and Richards D. W. jr., Pulmonary insufficiency III. A study of 122 cases of chronic pulmonary emphysema. *Medicine* 28: 201, 1949.
- Barach A. L. and Bickerman H. A., *Pulmonary emphysema*. The Williams and Wilkins company. Baltimore 1956.
- Barcroft J., *The respiratory function of the blood*. Part I. Lessons from high altitudes. Cambridge 1925.
- Baumgärtner U. und Voogd K. K., Zwei Fälle von Mucoviscidosis im Erwachsenenalter. *Schweiz. Med. Woch.* 89: 130, 1959.
- Bayliss R. I. S., Effect of lung disease on the heart and circulation. *Brit. Med. Bull.* 8: 354, 1952.
- Bedell J. N., Wilson W. R. and Seeborn P. M., Pulmonary functions in obese persons. *J. Clin. Invest.* 37: 1049, 1958.
- Berlin N. I., Lawrence J. H. and Gartland J., Blood volume in polycythemia as determined by P^{32} labeled red blood cells. *Am. J. Med.* 9: 747, 1950.
- Bert P., *La pression barometrique*. Paris G. Masson 1878.
- Bert P., Sur la richesse en hémoglobine du sang des animaux vivant sur les hauts lieux. *Comptes rend. Acad. d. sc. Paris*, 94: 805, 1882.
- Biber T., Ueber den Nachweis von Hämopoietin im menschlichen Blut bei Hohenaufenthalt. *Helvet. physiol. et pharm. acta* 15: 408, 1957.
- Block M. and Bethard W. F., Bone marrow studies in polycythemia. *J. Clin. Invest.* 31: 618, 1952.
- Blount S. G. jr., Ferencz C., Friedlich A., Mudd J. G., Carroll D. G. and Bing R. J., Physiological studies in congenital heart disease. XII. The circulatory dynamics in patients with tricuspid atresia. *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.* 89: 235, 1951.
- Blount S. G., *Cardiac output in pulmonary emphysema*. Pulmonary Circulation. Grune and Stratton, 1959.
- Bode J., Nieweg H. O. e. a., *Voordracht voor de Ziektekundige Vereniging*, 1960.
- Bolt W., Emphyseem (Hämodynamik). *Beitr. z. Klinik der Tuberk.* 111: 266, 1954.
- Booy-Noord H., Orie N. G. M., ten Cate H. J., Sloots S. and Bolt D., The influence of various drugs on the vital capacity of asthmatics. *Int. Arch. Allergy*, Basel 10: 321, 1957.
- Borden C. W., Wilson R. H., Ebert R. V. and Wells H. S., Pulmonary hypertension in chronic pulmonary emphysema. *Am. J. Med.* 8: 701, 1950.
- Bothwell T. H. and Mallet B., Diurnal variation in the turnover of iron through the plasma. *Clin. Science* 14: 235, 1955.

- Bothwell T.H., Hurtado A.V., Donohue D.M. and Finch C.A., Erythrokinetics. IV. The plasma iron turnover as a measure of erythropoiesis. *Blood* 12: 409, 1957.
- Böttner H., Die Lebensdauer übertragener Erythrocyten bei Kranken mit Tuberkulose. *Beitr.z.Klinik der Tuberkulose* 111:155, 1954.
- Bousser J., Tcherdakoff P., Gabilan J.C. et Christol D., Association de polyglobulie avec des tumeurs cérébelleuses ou rénales. A propos de quatre observations. *Bull.et Mem. de la Soc.Med. des Hosp. de Paris. 4e serie-74 année* 775, 1958.
- Brinkman R. and Zijlstra W.G., Determination and continuous registration of the percentage oxygen saturation in clinical condition. *Arch.Chir.Neerl.* 1: 177, 1949.
- Brooks W.D., Pulmonary heart disease. *Brit.Heart J.* 10: 83, 1948.
- Browne J.S.L. and Vineberg A.M., The interdependence of gastric secretion and the carbondioxide content of the blood. *J. Physiol.* 75: 345, 1932.
- Buchem F.S.P. van, Ziekten van het hart. Amsterdam 1947.
- Buchem F.S.P. van, Wermeskerken J.L.van and Orie N.G.M., Transposition of the aorta (Taussig's syndrome). *Acta Med.Scand.* 137: 66, 1950.
- Bühlmann A. und Hossli G., Hämodynamische Untersuchungen bei akuter Hypoventilation. *Schweiz.Med.Woch.* 86: 681, 1956.
- Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D. and Bickelmann A.G., Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pichwickian syndrome. *Am.J.Med.* 21: 811, 1956.
- Bush J.A., Ashenbrucher H., Cartwright G.E. and Wintrobe M.M., The anemia of infection. XX. The kinetics of iron metabolism in the anemia associated with chronic infection. *J.Clin.Invest.* 35: 89, 1956.
- Campbell J.A., Tissue oxygen tension and haemoglobin, *J.Physiol.* 65: 255, 1928.
- Carnot P. and Deflandre Cl., Sur l'activité hémopoïetique du sérum. *Compt.rend.Acad.d.sc.* 143: 384, 1906.
- Carroll D., A peculiar type of cardiopulmonary failure associated with obesity. *Am.J.Med.* 21: 819, 1956.
- Cartwright G.E. and Wintrobe M.M., The anemia of infection XVII. A review. *Advances in Internal Med.* W.Dock and I. Snapper (eds) Chicago, Year Book Publ. 1952, vol. 5, p.165.
- Cate H.J. ten, Onderzoek bij asthmapatienten naar overgevoeligheid voor verstoven allergeenextracten. *Proefschrift Groningen* 1954.
- Chaplin H., Mollison P.L. and Vetter H., The body/venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range. *J. Clin. Invest.* 32: 309, 1953.
- Chapman E.M., Dill D.B. and Graybill A., The decrease in functional capacity of the lungs and heart resulting from deformities of the chest. *Medicine* 18: 167, 1939.
- Cherniack R.M., The oxygen consumption and efficiency of the respiratory muscles in health and emphysema. *J. Clin. Invest.* 38: 494, 1959.
- Chiodi H., Blood picture at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 2: 431, 1950.
- Christie R.V., Emphysema of the lungs. *Brit. Med.J.* 143: 1, 1944.
- Cohn J.E., Kurita E.T., Lange R. and Hecht H.H., Cardiopulmonary studies in anoxia and polycythemia associated with obesity. *Clin. Res.Proc.* 5: 48, 1957.

- Contopoulos A.N., van Dijke D.C., Simpson M.E., Carcia J.F., Huff R. L., Williams B. S. and Evans H. M., Increase in circulating red cell volume after oral administration of pituitary anterior lobe. *Blood* 8: 131, 1953.
- Contopoulos A.N., Lawrence J.H., McCombs R.K. and Simpson M.E., Erythropoietic activity in the plasma of polycythemic patients. *Clin. Res. Proc.* V: 30, 1957.
- Counihan T.B., Heart failure due to extreme obesity. *Brit. Heart J.* 18: 425, 1956.
- Cournand A., Some aspects of the pulmonary circulation in normal man and in chronic cardiopulmonary diseases. *Circ.* 2: 641, 1950.
- Cunningham T.A., McGirr E.M. and Clement W.E., The effect of prior contact between acid citrate dextrose and sodium radiochromate solutions on the efficiency with which Cr^{51} labels red cells. *J. Lab. and Clin. Med.* 50: 778, 1957.
- De Fraiture W. H., Een zeldzame oorzaak van chronisch cor pulmonale. *N. T. v. G.* 101: 399, 1957.
- Denolin H., Aspects physiopathologiques de la circulation pulmonaire. *Progrès en Cardiologia* Vol. 2: 270, 1959.
- Desforges J.F. and Dawson J.P., The anemia of renal failure. *Arch. Int. Med.* 101: 326, 1958.
- Dirken M. N. J. and Heemstra H., Alveolar oxygen tension and lung circulation. *Quart. J. Exper. Physiol.* 34: 193, 1948.
- Donald K. W., Definition and assessment of respiratory function. *Brit. Med. J.* 4: 415, 1953.
- Donleben P. G., Studies on lung mechanics. Proefschrift Groningen 1959.
- Donner L., Die Bedeutung einiger Faktoren für die Eisenresorption. Fünfter Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie. Freiburg. Springer Verlag Berlin, 1956.
- Donohue D.M., Motulsky A.G., Giblett E.R., Pirzio-Biroli G., Viranuvatti V. and Finch C.A., The use of chromium as a red cell tag. *Brit. J. Haemat.* 1: 249, 1955.
- Donzelot E., Durand M. et Metianu C., Le diagnostic clinique des cardiopathies congenitales. Expérience basée sur 740 cas. Rapport présenté au 1^{er} Congrès Inter. de Médecine Interne, Paris, 1950. Semaine des Hôp. de Paris 26: 4869, 1950.
- Dijk C. P. van en Slothouwer F. M., De bepaling van microhoeveelheden van enige metalen met behulp van dithizon. *Chem. Weekbl.* 53: 704, 1957.
- Ebaugh F.G., Emerson C.P. and Ross J.F., The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyt tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *J. Clin. Invest.* 32: 1260, 1953.
- Ebert R., The natural history of emphysema in man. *The Am. Rev. of Resp. Dis.* 80: 169, 1959.
- Eerland L.D. and Orie N.G.M., Bronchiectasis, in *Handbuch der Thoraxchirurgie*. Springer-Verlag, Berlin 1958.
- Emphyseem (definitie). Symposium on emphysema and the "chronic bronchitis" syndrome. Juni 1958, Aspen, Colorado, U.S.A.
- Eringa H., Brugge R. ter, Orie N.G.M. and Eerland L.D., Arterio-venous aneurysm of the pulmonary vessels. *Koninklijke Ned. Akad. v. Wet. Proc. Series C*, 57, no. 1, blz. 25, 1954.
- Erslev A.J. and Lavietes P.H., Observations on the nature of the erythropoietic serumfactor. *Blood* 9: 1055, 1954.

- Erslev A. J., Observations on the nature of the erythropoietic serum-factor. II. Erythropoietic activity of serum and bone marrow after time limited exposure to anemic and hypoxic anoxia. *J. of Lab. and Clin. Med.* 50: 543, 1957.
- Erslev A. J., Erythropoietic function in uremic rabbits. *Arch. Int. Med.* 101: 407, 1958.
- Feltman J. A., Newman W., Schwartz A., Stone D. J. and Lovelock F. J., Cardiac failure secondary to ineffective bellows action of the chest cage. *J. Clin. Invest.* Vol. 31: 762, 1952.
- Ferrer M. I. and Harvey R. M., Decompensated pulmonary heart disease with a note of the effect of digitalis. In: *Pulmonary circulation.* Adams W. and Veith I. Grune and Stratton, New York, 1959.
- Finch C. A., Gibson J. G., Peacock W. C. and Fluharty R. G., Iron metabolism. Utilization of intravenous radioactive iron. *Blood* 4: 905, 1949.
- Fishman A. P., Bergofsky E. H., Turino G. M., Jameson A. G. and Richards D. W., Circulation and respiration in kyphoscoliosis. *Circulation* 14: 935, 1956.
- Fishman A. P., Turino G. M., Bergofsky E. H., The syndrome of alveolar hypoventilation. *Am. J. of Med.* Vol. XIII, no. 3, 1957.
- Fitzgerald M. P., *Phil. Trans. Roy. Soc., London B* 103: 351, 1911 (geciteerd door van Liere E. J., Anoxia, its effect on the body. Chicago 1942).
- Flint F. J. and Warrack A. J. N., Acute peptic ulceration in emphysema. *Lancet* 2: 178, 1958.
- Forssell J., Nephrogenous polycythaemia. *Acta Med. Scand.* Vol. CLXI, fasc. III: 169, 1958.
- Freireich J. E., Miller A., Emerson C. P. and Ross J. F., The effect of inflammation on the utilization of erythrocyte and transferrin bound radioiron for red cell production. *Blood* 12: 972, 1957.
- Fried W., Plzak L. F., Jacobson L. O. and Goldwasser E. Erythropoiesis: II; Assay of erythropoietin in hypophysectomized rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 92: 203, 1956.
- Fryers G. R. and Berlin N. I., Mean red cell life of rats exposed to reduced barometric pressure. *Am. J. Physiol.* 171: 465, 1952.
- Fulton R. M., The heart in chronic pulmonary emphysema. *Quart. J. Med.* 22: 43, 1953.
- Gardner F. H. and Freymann J. G., Erythrocythemia (polycythemia) and hydronephrosis; report of a case with radioiron studies, with recovery after nephrectomy. *New Engl. J. Med.* 259: 323, 1958.
- Garlind T. and Linderholm H., Hypoventilation syndrome in a case of chronic epidemic encephalitis. *Acta Med. Scand.* 162: 333, 1958.
- Geelen E. E. M., Longfuncties na longresectie. *Proefschrift Groningen* 1953.
- Gelpi A. P., Castle J. N., Reilly W. A. and Searle G. L., Erythrokinetics in chronic hypoxemic pulmonary emphysema. *Clin. Res.* vol. VII, no. 1, Januari 1959.
- Giampalmo A., The arteriovenous angiomatosis of the lung with hypoxemia. *Acta Med. Scand.* 139/248: 1, 150.
- Gibson J. G. and Evans W. A., Clinical studies of the blood volume. I. Clinical application of a method employing the azo dye "Evans blue" and the spectrophotometer. *J. Clin. Invest.* 16: 317, 1937.
- Gil J. R. and Teran G. T., Determination of the number of erythrocytes, volume of packed red cells, hemoglobin and other hematologic standards in Mexico City (altitude 7457 feet). *Blood* 3: 660, 1947.

- Gordon A.S., Piliero S.J., Medici P.T., Siegel C.D. and Tannenbaum M., Attempts to identify the site of production of circulating erythropoietin. *Proc.Soc.Exper.Biol. and Med.* 92: 598, 1956.
- Gordon A.S., Hemopoietine. *Physiological Reviews* 39: 1, 1959.
- Gorter E. en de Graaf W.C., *Klinische diagnostiek*. Leiden 1956.
- Gøtzsche H. and Petersen V.P., Obesity associated with cardiopulmonary failure - the Pickwickian syndrome. *Acta Med.Scand.* vol. CLXI (161): 383, 1958.
- Goudsmit R., Het gebruik van radioactief ijzer en radioactief chroom bij de diagnostiek van bloedarmoede. *Proefschrift Amsterdam* 1958.
- Grant J.L., McDonald A., Edwards J.R., Stacey R.R. and Sturck jr. G.H., Red cell changes in chronic pulmonary insufficiency. *J.Clin. Invest.* 37: 1166, 1958.
- Grant W.C., The influence of anoxia of lactating rats and mice on blood of their normal offspring. *Blood* 10: 334, 1955.
- Gray S.J. and Sterling K., The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. *J.Clin. Invest.* 29: 1604, 1950.
- Gray D.F. and Erslev A.J., Reticulocytosis induced by serum from hypoxic animals. *Proc.Soc.Exper.Biol. and Med.* 94: 283, 1957.
- Green P.T. and Dundee J.C., The association of chronic pulmonary emphysema with peptic ulceration. *Canad.M.A.J.* 67: 438, 1952.
- Gsell O., Miescher P., Alleföhrer M. und Holländer L., Die Lebensdauer transfundierter, mit $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ markierter Erythrocyten bei verschiedenen Formen Van Anämie. Fünfte Kongress der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie. Freiburg. Springer-Verlag Berlin 1956.
- Hallock P., Polycythemia of morbus caeruleus (cyanotic type of congenital heart disease). *Proc.Soc.Exper.Biol. and Med.* 44: 11, 1940.
- Hanley T., Platts M.M., Clifton M. and Morris T.L., Heart failure of the hunchback. *The Quart. J.of Med.n.s.* 27: 155, 1958.
- Hamburger R.J., Haemoglobine electrophorese bij hypoxie. *Aeromedica Acta*. Dl. V, 1956/1957.
- Hammarsten J.F., Whitcomb W.H., Johnson P.C. and Lowell J.R., The hematologic adaption of patients with hypoxia due to pulmonary emphysema. *Am.Rev.Tub. and Pulm.Dis.* 78: 391, 1958.
- Hammarsten J.F., Whitcomb W.H., Bird R.M., Johnson P.C. and Moore M., The erythropoietic factor in hypoxic patients with emphysema without secondary polycythemia. *Am.Rev. of Tub. and Pulm.Dis.* 79: 843, 1959.
- Handbook of Biological data. Edited by Spector W.S. W.B. Saunders Company 1956.
- Handbook of Respiration. Edited by Dittmer D.S. and Grebe R.M. W.B. Saunders Company 1958.
- Harvey R.M., Ferrer M.I., Richards D.W. jr. and Cournand A., Influence of chronic pulmonary disease on the heart and circulation. *Amer.J. Med.* 10: 719, 1951.
- Harvey R.M., Ferrer I. and Cournand A., The treatment of chronic cor pulmonale. *Circulation* VII: 932, 1953.
- Heemstra H., Alveolaire zuurstofspanning en longcirculatie. *Proefschrift Groningen* 1948.
- Heilmeyer L., Recknagel K. und Albus L., Blutbestand, Blutzusammensetzung, Blutumsatz und Leberfunktion in Höhenklima. *Ztschr.ges.exper.Med.* 90: 573, 1933.
- Heilmeyer L., Zur Physiologie und Pathologie der Erythrocytenregulation. *Verhandl.deutsch Gesellsch.inn.Med.* 45: 113, 1933.

- Heilmeyer L. und Plötner K., Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Gustav Fisher Verlag, Jena 1937.
- Heilmeyer L., Keiderling W. und Wöhler F., Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens. Dtsch. med. Wschr. 83: 1965, 1958.
- Heller V.G. and Paul H., Changes in cell volume produced by varying concentrations of different anticoagulants. J. Lab. and Clin. Med. 19: 777, 1934.
- Herzog A.J. and Manz W.R., Right-sided hypertrophy (cor pulmonale) caused by chest deformity. Am. Heart J. 25: 399, 1943.
- Huff R.L., Hennessy T.G., Austin R.E., Garcia J.F., Roberts B.M. and Lawrence J.H., Plasma and red cell turnover in normal subjects and in patients having various hemopoietic disorders. J. Clin. Invest. 29: 1041, 1950.
- Huff R.L., Lawrence J.H., Siri W.E., Wasserman L.R. and Hennessy T.G., Effect of changes in altitude on hematopoietic activity. Medicine 30: 197, 1951.
- Huff R.L., Elmlinger P.J., Garcia J.F., Oda J.M., Cockrell M.C. and Lawrence J.H., Ferrokinetics in normal persons and in patients having various erythropoietic disorders. J. Clin. Invest. 30: 1512, 1951.
- Huff R.L., Tobias C.A. and Lawrence J.H., A test for red cell production. Acta haematol. 7: 129, 1952.
- Huis in 't Veld L.G., Scheiding en bepaling der 17-ketosteroiden in de urine van gezonde en zieke personen. Proefschrift Amsterdam 1948.
- Hurtado A., Studies at high altitude; blood observations on Indian natives of Peruvian Andes. Am. J. Physiol. 100: 487, 1932.
- Hurtado A., Kaltreider N.L. and McCann W.S., Studies of total pulmonary capacity and its subdivisions. IX. Relationship to the oxygen saturation and carbon dioxide content of the arterial blood. J. Clin. Invest. 14: 94, 1935.
- Hurtado A., Merino C. and Delgado E., Influence of anoxemia on the hemopoietic activity. Arch. Int. Med. 75: 284, 1945.
- Hurtado A., Velasquez T., Reynafarje C., Lozano R., Chavez R., Salazar H.A., Reynafarje B., Sanchez C. and Muñoz J., Mechanics of natural acclimatization. U.S. A. F. Report no. 56-1. School of Aviation Medicine. March 1956.
- Isenschmid N., Bühlmann A. und Schaub F., Die Lungenfunktion bei Adipositas. Helv. Med. Acta 24: 82, 1957.
- Israëls A.A., Asthmabronchiale, etterige (bacteriële) bronchitis en het endocrine systeem. Proefschrift Groningen 1952.
- Jacobsen E.M., Davis A.K. and Alpen E.L., Relative effectiveness of phenylhydrazine treatment and hemorrhage in the production of an erythropoietic factor. Blood 11: 937, 1956.
- Jacobson L.O., Goldwasser E., Fried W. and Plzak L., Role of the kidney in erythropoiesis. Nature 179: 633, 1957.
- Jacobson L.O., Marks E.K., Gaston E.O. and Goldwasser E., Reticulocyte response of transfusion-induced polycythemic mice to anemic plasma from nephrectomized mice and plasma from hypoxic anoxic rats. J. Lab. and Clin. Med. 52: 825, 1958.
- Jandi J.H., Greenberg M.S., Yonemoto R.H. and Castle W.B., Clinical determinations of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. J. Clin. Invest. 35: 842, 1956.

- Johnson R. L. jr., Lillehei J. P. and Miller W. F., Cardiopulmonary changes associated with extreme obesity and polycythemia. *Clin. Res. Proc.* 4: 47, 1956.
- Jonsson B. J., Red blood cell survival in cyanotic congenital heart disease. *Acta Paediatrica* 46: 595, 1957.
- Josephs H. S. V., The mechanism of the reduction of red cells and of hemoglobin following operation for tetralogy of Fallot. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 86: 1, 1950.
- Kaltreider N. L., Hurtado H. and Brooks W. D. W., Study of the blood in chronic respiratory diseases, with special reference to the volume of the blood. *J. Clin. Invest.* 13: 999, 1934.
- Kampen E. J. van, Graafland C. A. and Hasselman J. J. F., The pH-resistance of erythrocytes. I. An investigation into the cause of haemolysis. *Clinica chemica acta* 2: 95, 1957.
- Kaufman B. J., Ferguson M. H. and Cherniack R. M., Hypoventilation in obesity. *J. Clin. Invest.* 38: 500, 1959.
- Kaulbersz J., Resistenz der roten Blutkörperchen und die Zahl der Retikulozyten im Höhenklima. *Z. exp. Med.* 86: 785, 1933.
- Keiderling W., Schmidt H. A. E. und Lee M., Untersuchungen über die Dynamik des Erythrocytenumsatzes mit Radioeisen (Fe^{59}) und Radiochrom (Cr^{51}). *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Bd 2*, 1956.
- Kerr W. J. und Lagen J. B., Postural syndrome related to obesity leading to postural emphysema and cardiorespiratory failure. *Ann. Int. Med.* 10: 569, 1936.
- Kjelberg S. R., Mannheim E., Rudke U. und Jonsson B., Diagnosis of congenital heart diseases. The year book publishers inc. Chicago 1954.
- Koch J., Angiocardiographie in de diagnostiek van longafwijkingen. *Angiopneumographie. Proefschrift Utrecht* 1954.
- Kooyman J. C., De ijerstofwisseling. *Proefschrift Utrecht* 1947.
- Kourilsky R., Brille D., Decroix G., Hatzfeld C., Kourilsky S., Desautels S., Hinglais Cl., Hurez D. et Witchitz S., Bronchorrhées chroniques et troubles de ventilation. *J. Franç. de Méd. et Chir. Thoraciques.* XII: 249, 1958.
- Latts E. M., Cummins J. F. and Zieve L., Peptic ulcer and pulmonary emphysema. *Arch. Int. Med.* 97: 576, 1956.
- Laurell C. B., The diurnal variation of the serum iron concentration. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 5: 118, 1953.
- Laurent R., Le rôle de l'atteinte bronchilaire dans l'emphysème pulmonaire chronique. A. Legrand, Paris, 1955.
- Lawrence J. H., Elmlinger P. J. and Fulton G., Oxygen and the control of red cell production in primary and secondary polycythemia. Effects on the iron turnover patterns with Fe^{59} as tracer. *Cardiologica* 21: 337, 1952.
- Lawrence J. H., Huff R. L., Siri W., Wasserman L. R. and Hennessy T. G., A physiological study in the Peruvian Andes. *Acta Med. Scand.*, vol. CXLII, fasc. II, 1952.
- Lawrence J. H., Polycythemia. Grune and Stratton, New York-London 1955.
- Lemon W. S., A study of the effect of chronic pulmonary diseases on the volume and composition of the blood. *Ann. Int. Med.* 3: 430, 1929.
- Lenègre J., Maurier P., Seebat L., Hatt P. Y. et Jacquot R., Le cœur des asthmatiques. *l'Asthme. Rapports du 11e Congrès International de l'Asthme.* Le Mont Doré 1950.

- Lessen H. G. van, Stefanini M. and Smith F. E., Erythrocytosis after unilateral partial ligation of renal vein in dogs. *Clin. Res.* 6: 193, 1958.
- Leutscher J., *Het aneurysma arteribvenosum der pulmonaalvaten*. Proefschrift Amsterdam 1954.
- Levy I. S., The relation between chronic pulmonary disease and peptic lesions of the stomach and the duodenum. *Proc. of the Tuberculosis Res. Council* no. 45, 1958.
- Loge J. P., Lange R. D. and Moore C. V., Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Am. J. Med.* 24: 4, 1958.
- Lillington G. A., Anderson M. W. and Brandenburg R. O., Cardiorespiratory dysfunction and polycythemia in patients with extreme obesity. *Proc. Mayo Clin.* 32: 585, 1957.
- Linman J. W. and Bethell F. H., The plasma erythropoietic stimulating factor in man. *J. of Lab. and Clin. Med.* 49, 113, 1957.
- Loeschcke E. und Schwartz K., Untersuchungen zur Frage der fetalen Polyglobulie. *Monatschr. Kinderk.* 81: 25, 1939.
- Loewy A., *Physiologie des Höhenklimas*. Berlin 1932.
- Loewy A. and Wittkower E., *The pathology of high altitude climate*. London 1937.
- Lowell F. C., Franklin W., Michelson A. L. and Schiller I. W., A note on the association of emphysema, peptic ulcer and smoking. *New Engl. J. Med.* 254: 123, 1956.
- Lundin G., Nitrogen elimination during oxygen breathing. *Acta physiol. Scand.* 130: 111, 1953.
- Macrez C., Nick J., Contamin F. et Cathala F. H. P., Sur un cas de polyglobulie observée au cours de l'évolution prolongée de métastases d'un cancer du rein opérée. *Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôsp. de Paris*, 4e série, 74 année: 797, 1958.
- Mannheimer E., *Morbus caeruleus (an analysis of 114 cases of congenital heart disease with cyanosis)*. S. Karger éd. Basel 1949.
- Marshall G. and Perry K. M. A., *Diseases of the Chest*. Vol. II. Nutterworth and co, London, 1952.
- McMichael J., *Circulatory failure*. *Schweiz. Med. Woch.* 76: 851, 1946.
- Merino C. F. and Reynafarje C., Bone marrow studies in the polycythemia of high altitudes. *J. Lab. and Clin. Med.* 34: 637, 1949.
- Merino C. F., *Studies on blood formation and destruction in the polycythemia of high altitude*, Blood 5-1-1950.
- Miescher F., Ueber die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. *Cor. Bl. f. Schweiz. Aerzte* 23: 809, 1893.
- Miller E. W., Singer K. and Dameshek W., Use of daily fecal output of urobilinogen and hemolytic index in measurement of hemolysis. *Arch. Int. Med.* 70: 722, 1942.
- Miller R. D., Fowler W. S. and Helmholtz jr. H. F., The relationship of arterial hypoxemia to disability and to cor pulmonale with congestive failure in patients with chronic pulmonary emphysema. *Proc. Mayo Clinic.* 28: 737, 1953.
- Mirand e. a. and Prentice T. C., Fe^{59} assessment of erythropoiesis in mice following injections of anemic rabbit plasma extracts. *Proc. Exper. Biol. and Med.* 95: 164, 1957.
- Monge C., *Les erythrémies de l'altitude*. Paris 1929.
- Montgomery G. E., Geraci J. E., Parker R. L. and Wood E. H., The arterial oxygen saturation in cyanotic types of congenital heart disease. *Proc. Mayo Clin.* 23: 169, 1948.

- Morse M. and Cassels D. E., Arterial blood gases and acid-base balance in cyanotic congenital heart disease. *J. Clin. Invest.* 32: 837, 1953.
- Mounsey J. P. D., Ritzmann L. W., Silverstone N. J., Briscoe W. A. and McLemore G. A., Circulatory changes in severe pulmonary emphysema. *Brit. Heart J.* 14: 153, 1952.
- Mulder J., Bacteriology of bronchitis. *Proc. Royal Soc. Medicine* 49: 773, 1957.
- Müntz A., De l'enrichissement du sang en hemoglobine, suivant les conditions d'existence. *C.r. Acad. Sc. Paris* 112: 298, 1891.
- Naets J. P., Erythropoiesis in nephrectomized dogs. *Nature* 181: 1134, 1958.
- Naets J. P., Function erythropoïétique du rein. *Rev. Franc. d'études clin. et biol.* 4: 323, 1959.
- Nafici A. T., A contribution to the study of the association of pulmonary emphysema and peptic ulcer. *Am. Rev. of resp. diseases* 80: 129, 1959.
- Necheless T. F., Weinstein I. M. and Le Roy G. V., Radioactive sodium chromate for the study of survival of red blood cells. *J. Lab. Clin. Med.* 42: 358, 1953.
- Newman W., Feltman J. A. and Devlin B., Pulmonary function studies in polycythemia vera. *Am. J. Med.* 11: 706, 1951.
- Nieman C., Sporenelementen I en II. *Voeding* 19: 7 en 19: 48, 1958.
- Nieweg H. O., Vitamine B 12 en foliumzuurdeficiëntie. *Proefschrift Groningen* 1953.
- Orie N. G. M., Huizinga E., Israëls A. A., Geelen E. E. M. en Sluiter H. J., Over Bronchiëctasiën. *Geneeskundige bladen* 1953, 46e reeks, no. 1.
- Orie N. G. M., Buchem F. S. P. van and Homan B. P. A. A., Heart failure in chronic pulmonary disease. *Acta Med. Scand.* 148: 123, 1954.
- Orie N. G. M., Bronchitis and right heart failure. *Adv. Cardiol.* 2: 319, 1959.
- Pare P. and Lowenstein L., Polycythemia associated with disturbed function of respiratory center. *Blood* 11: 1077, 1956.
- Paterson J. C. S., Marrack D. and Wiggins, Hypoferraemia in the human subject: The importance of diurnal hypoferraemia. *Clin. Sc.* 11: 417, 1952.
- Platts M. M., The arterial blood gases in pulmonary heart failure. *Clin. Sc.* 12: 63, 1953.
- Platts M. M. and Greaves M. S., The composition of the blood in respiratory acidosis. *Clin. Sc.* 16: 695, 1957.
- Polée J. B. B., Vegter J. J. M., Hellemans N. en Nieweg H. O., De D-xyloseproef bij aandoeningen van de dunne darm. Wordt gepubliceerd.
- Prader A., Rossi E. and Wodenegg M., Blutuntersuchungen beim Morbus coeruleus. I. Plasma und Blutvolume. *Helv. Paed. Acta* 4: 267, 1949.
- Prader A. and Rossi E., Blutuntersuchungen beim Morbus coeruleus II. Eisen- und Hamoglobinstoffwechsel. *Helv. Paed. Acta* 5: 159, 1950.
- Prader A. and Rossi E., Blutuntersuchungen beim Morbus coeruleus III. Erythrocyteneigenschaften. *Helv. Paed. Acta* 5: 172, 1950.
- Prentice T. C. and Mirand E. A., Relationship of acute liver damage, plasma erythropoietic factor and erythron response in rats. *Clin. Res. Proc.* 5: 141, 1957.

- Price-Jones C., The size of red blood cells in emphysema. *J. Path. and Bact.* 24: 326, 1921.
- Rambach W.A., Alt H. L. and Cooper J. A. D., The mode of action and nature of a heat stable plasma erythropoietic factor. *Blood* 12: 1101, 1957.
- Rath C. E. and Finch C. A., Chemical, clinical and immunological studies in the products of human plasma fractionation. XXXVIII. Serum iron transport measurement of iron binding capacity of serum in man. *J. Clin. Invest.* 28: 79, 1949.
- Ratto O., Briscoe W. A., Morton J. W. and Comroe J. H. jr., Anoxemia secondary to polycythemia and polycythemia secondary to anoxemia. *Am. J. Med.* 19: 958, 1955.
- Read R. C., Studies of red cell volume and turnover using radiochromium. *New England J. Med.* 250: 1021, 1954.
- Reissmann K. R., Studies on the mechanism of erythropoietic stimulantia in parabiotic rats during hypoxia. *Blood* 5: 372, 1950.
- Reissmann K. R., Burkhardt W. L. and Hoelscher B., Blood destruction in the polycythemia induced by hypoxia. *Blood* 7: 337, 1952.
- Reynafarje C., Berlin N. T. and Lawrence J. H., Red cell life span in acclimatization to altitude. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 87: 101, 1954.
- Reynafarje C., Lozano R. and Valdivieso J., The polycythemia of high altitudes: Iron metabolism and related aspects. *Blood* 14: 433, 1959.
- Rich A. R., Observations on relation of allergy to immunity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 47: 338, 1930.
- Richter T., West J. R. and Fishman A. P., The syndrome of alveolar hypoventilation and primary depression of the respiratory center. *New Engl. J. Med.* 256: 1165, 1957.
- Riley R. L., Himmelstein A., Motley N. L., Weiner H. M. and Courmand A., Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and patients with chronic pulmonary disease. *Am. J. Physiol.* 152: 372, 1948.
- Saidi P. and Wallerstein R. O., Effect of chloramphenicol on erythropoiesis. *Clin. Res.* VIII: 113, 1960.
- di Sant'Agnese P. A., Darling R. C., Perera G. A. and Shea E., Symposium on electrolyte metabolism: sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease. *Am. J. Med.* 15: 777, 1953.
- Santenaise D., *Physio-pathologie de l'asthme. l'Asthme. Rapports du 11e congrès international de l'asthme. Le Mont Doré 1950.*
- Saslaw S., Stevenson T. D. and Doan C. A., Prolonged administration of chloramphenicol in monkeys. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 85: 295, 1954.
- Schaub von F., Bühlmann A. und Kälin R., Das "Kyphoskolioseherz" und seine Pathogenese. *Cardiologia* 25: 147, 1954.
- Schaumann O. und Rosenquist E., Ueber die Natur der Blutveränderungen im Höhenklima. *Ztschr. Klin. Med.* 35: 126, 1898.
- Schloesser L. L., Korst D. R., Clatanoff D. V. and Schilling R. F., Radioactivity over the spleen and liver following the transfusion of chromium 51-labeled erythrocytes in hemolytic anemia. *J. Clin. Invest.* 36: 1470, 1957.
- Schlomka G. und Platen W., Zum Verhalten des roten Blutbildes bei chronischem O₂-Mangel. *Folia Haematologica* Band 75, Heft 4; 576, 1958.

- Schmidt R. und Gilbertson A. S., Fundamental observations on the production of compensatory polycythaemia in a case of patent ductus arteriosus with reserved blood flow. *Blood* 10: 247, 1955.
- Scott W.H., Elliot S.R. and Clay R.C., Blood volume in congenital cyanotic heart disease: simultaneous measurements with Evans blue and radioactive Phosphorus. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 89: 121, 1951.
- Seide M. J., Heart failure due to extreme obesity. *New Engl. J. Med.* 257: 1227, 1957.
- Sharney L., Schwartz L., Wasserman L.R., Port S. and Leavitt D., Pool systems in iron metabolism with special reference to polycythemia vera. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 87: 489, 1954.
- Sieker H.O., Estes E.H. jr., Kelser G.A. and McIntosh H.D., A cardiopulmonary syndrome associated with extreme obesity. *J. Clin. Invest.* 34: 916, 1955.
- Simpson T., Anoxia in emphysema. Its relief by oxygen. *Lancet* 1957, 273/6986 (105 - 113).
- Slikke L. B. van der, Diagnostiek en behandeling van de verschillende vormen van pulmonaalstenose, Proefschrift Groningen 1956.
- Sluiter H. J., Cor pulmonale. Proefschrift Groningen 1955.
- Sluiter H. J. and Orie N. G. M., Das Lungenherz bei Emphysem. *Wiener Ztschr. f. inn. Med.* 37: 31, 1956.
- Smith G. M., Obesity with polycythemia: Report of a case. *Ann. Int. Med.* 50: 1530, 1959.
- Stammers A. D., Oxygen content, capacity and percentage saturation in arterial blood at Johannesburg (altitude 5750 feet). *J. of Physiol.* 78: 21P, 1933.
- Stern P., Kosch R. und Misirlija A., Beitrag zur Frage der Eisenresorption, *Experientia* 10:227, 1954.
- Stohlman F. J., Rath C. E. and Rose J. C., Evidence for a humoral regulation of erythropoiesis. Studies on a patient with polycythemia secondary to regional hypoxia. *Blood* 9:721, 1954.
- Stohlman F. J., Kinetics of cellular proliferations. Grune and Stratton 1959.
- Stroebel C. F. and Fowler W. S., Secondary polycythemia. *M. Clin. North America*, Juli 1956.
- Strumia M. M., Sample A. B., and Hart E. D., An improved microhematocrit method. *Am. J. of Clin. Pathol.* 24:1016, 1954.
- Stuart Harris G. H. and Hanley T., Chronic bronchitis, emphysema, and cor pulmonale. J. Wright and Sons L. T. D., Bristol 1957.
- Talbott J. H., Studies at high altitudes. II. Morphology and oxygen combining capacity of the blood. *Folia haematol.* 55:23, 1936.
- Tammeling G. J., Het residuaal volume en de functionele residuaalcapaciteit, Proefschrift Groningen 1958.
- Tammeling G. J., Standards for lung volumes and ventilatory capacity of sanatoriumpatients. Wordt gepubliceerd.
- Taquini A. C., Fasciolo J. C., Suarez J. R. E. and Chiodi H., Circulatory adaption in Ayerza's syndrome. Black cardiacs. *Am. Heart J.* 34:50. 1947.
- Taquini A. C., Fasciolo J. C., Suarez J. R. E. and Chiodi H., Respiration and circulation in pulmonary anoxemia. *Arch. Int. Med.* 82:534, 1948.
- Taquini A. C., Physiopathological basis for the clinical interpretation of chronic cor pulmonale. *Cardiologia* 21:393, 1952.

- Todtenhaupt W., Kongenitaler Herzfehler und Erythrocytose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 154:79, 1927.
- Tura S., Pollycove M. and Gelpi A. P., Erythrocyte and iron kinetics in chronic pulmonary emphysema. Clin. Res. VIII:113, 1960.
- Turnbull A., Hope A. and Verel D., The effect of changes in red cell and plasma volumes on the estimation of red cell survival. Clin. Science 16:389, 1957.
- Vahlquist, Das Serumeisen. Acta paediatr. Stockh. 28; Suppl. V, 1941.
- Veening G.J.J., Waarnemingen over het aantal eosinophile granulocyten in het bloed bij asthmatici en normalen. Proefschrift Groningen 1958.
- Viault E., Sur l'augmentation considerable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hautes plateaux de l'Amerique du Sud. Compt. rend. Acad. d. sc. 111:917, 1890.
- Viault E., Sur la quantité d'oxygène contenue dans le sang des animaux des hautes plateaux de l'Amerique du Sud. Compt. rend. Acad. d. sc. 112:295, 1891.
- Videbaek A., Polycythaemia vera. Co-existing with malignant tumours (particularly hypernephroma). Acta. Med. Scand. 138:239, 1950.
- Von Euler U.S. and Liljestrand G., Observations on the pulmonary arterial bloodpressure of the cat. Acta Physiol. Scand. 12:301, 1946.
- Von Hadorf W. und Scherrer M., Essentielle alveoläre Hypoventilation mit Cor pulmonale. Schweiz. Med. Woch. 89:647, 1959.
- Von Hochrein M., Zur Symptomatologie und Therapie der Cor pulmonale. Med. Klin. 47:1551, 1952.
- Vuylsteek K., Straeten M.v.d., Verstraeten J. en Verbeke R., Stoornissen in de ventilatie en de pulmonaire circulatie bij chronisch longenemphyseem. Acta. Clin. Belg. 8:413, 1953.
- Warringa R.J., Over bronchiëctasie. Proefschrift Groningen 1955.
- Wasserman R.L., Rashkoff I.A., Leavitt D., Mayer J. and Port S., The rate of removal of radioactive iron from the plasma. An index of erythropoiesis. J. Clin. Invest. 31:32, 1952.
- Weil M.H., Polycythemia associated with obesity. J. A. M. A. 159:1592, 1955.
- Weil M.H. and Prasad A.S., Polycythemia of obesity: Further studies of its mechanism and a report of two additional cases. Ann. Int. Med. 46:60, 1957.
- West J.R., Baldwin E. de F., Cournand A. and Richards D.W. jr., Physiopathologic aspects of chronic pulmonary emphysema. Am. J. Med. 10: 481, 1951.
- West J.R., Levin S.M. and di Sant'Agnese P.H., Pulmonary function in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics 13:155, 1954.
- Westcott R.N., Fowler N.O., Scott R. C., Hauenstein V and McGuire J., Anoxia and human pulmonary vascular resistance, J. Clin. Invest. 30:957, 1950.
- Whitaker W., Pulmonary hypertension in congestive heart failure complicating chronic lung disease. Quart. J. Med. n. s. 23:57, 1954.
- Whitby L.E.H. and Britton C.J.C., Disorders of the blood. Churchill Ltd. 1950.
- Wilson H.R., Borden C.W. and Ebert R.V., Adaptation to anoxia in chronic pulmonary emphysema. A. M. A. Arch. of Int. Med. 88:581, 1951.

- Wintrobe M. M., Clinical hematology. Lea and Febiger, Philadelphia 1956.
- Wood A.J., Fishman A.P., Reemtsma K., Barker H.G. and di Sant'Agnes P.A., A comparison of sweat chlorides and intestinal fat absorption in chronic obstructive pulmonary emphysema and fibrocystic disease of the pancreas. New Engl. J. of Med. 260:951, 1959.
- Young L.E. and Lawrence J.S., Maturation and destruction of transfused human reticulocytes. Evaluation of reticulocyte experiments for the measurement of hemoglobin metabolism. J. Clin. Invest. 24:554, 1945.
- Yu P.N.G., Lovejoy F., Joos H.A., Nye R. and McCann W., Studies of pulmonary hypertension. I. Pulmonary circulatory dynamics in patients with pulmonary emphysema at rest. J. Clin. Invest. 32:130, 1953.
- Yü T.F., Wasserman L.R., Benedict J.D., Bien E.J., Gutman A.B. and Stetten de W. jr., A simultaneous study of glycine N¹⁵ incorporation into uric acid and heme, and of Fe⁵⁹ utilization in a case of gout associated with polycythemia secondary to congenital heart disease. Am. J. Med. 15:845, 1953.
- Zuntz N., Loewy A., Müller F., Caspari W., Höhenklimate Bergwanderungen, Berlin 1960.
- Zijlstra W.G., Fundamentals and applications of clinical oxymetry. Proefschrift Groningen 1951.

